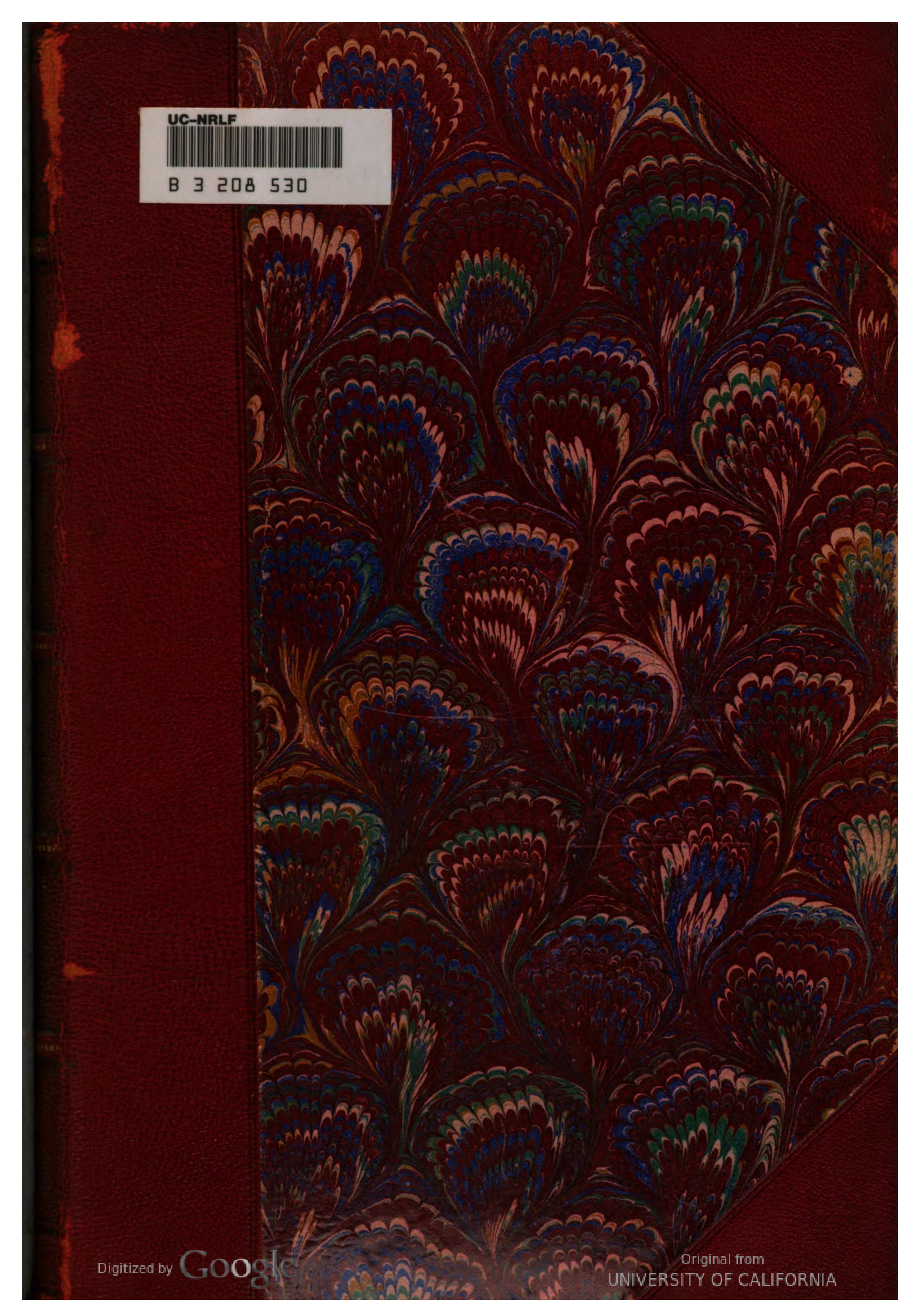
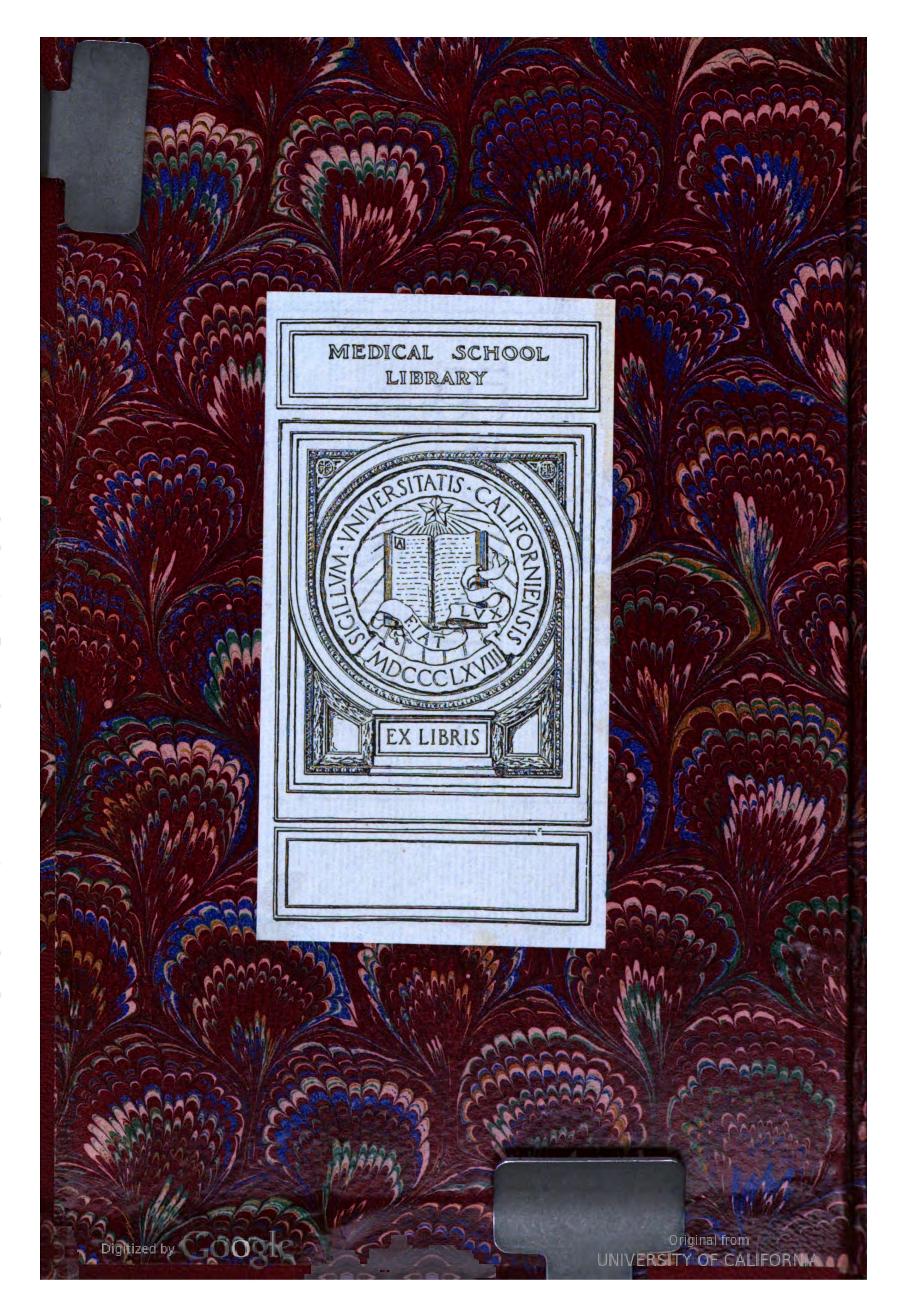
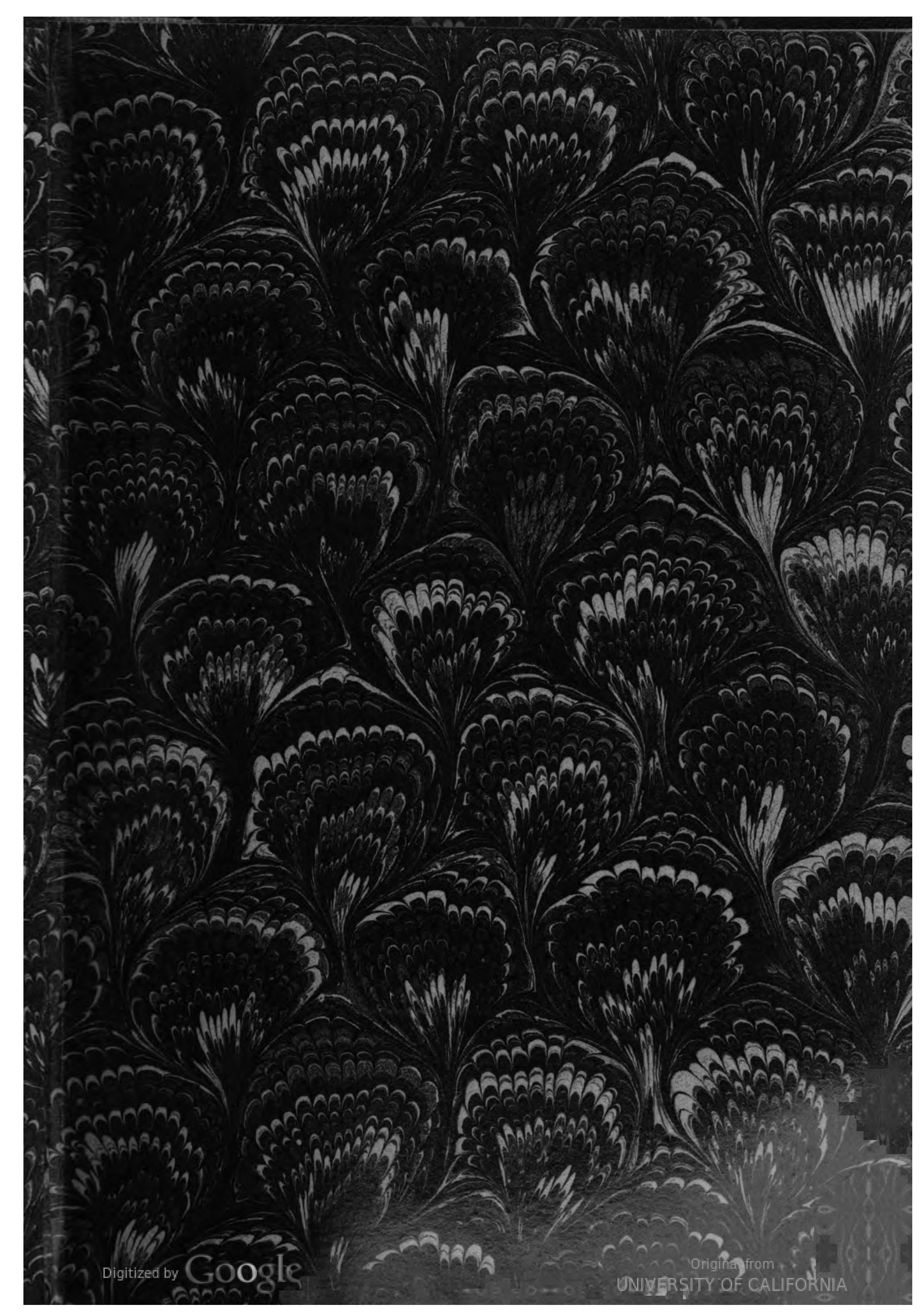

UC-NRLF
B 3 208 530


MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

Dr. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

Dr. H. SENATOR,
Professor, em. Direktor der med. Poliklinik

IN BERLIN,

Dr. A. GOLDSCHEIDER,
ord. Hon.-Professor,
Direktor der med. Poliklinik

Dr. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, dirig. Arzt d. Krebsinstituts d. Kgl. Charité,
Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

Dr. W. von LEUBE,
Professor der med. Klinik
in Würzburg,

Dr. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

Dr. A. von STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

Dr. C. von NOORDEN,
Professor der 1. med. Klinik

Dr. E. NEUSSER,
Professor der 2. med. Klinik

Dr. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik

IN WIEN.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Zweiundsiebzigster Band.

Mit 8 Tafeln, 3 Kurven und 13 Textfiguren.

BERLIN 1911.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.







I.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Bern.

Der weitere Ausbau der Sphygmobolometrie oder energetischen Pulsdiagnostik.

Experimentelle Untersuchungen

von

Prof. Dr. **Hermann Sahli**, Bern.

(Mit 10 Textfiguren.)

Motto.
Les seuls résultats de la science sont des mesures au delà desquelles commencent les théories et les hypothèses.
H. Poincaré.

In Nummer 16 und 17 der Deutschen med. Wochenschrift 1907 habe ich unter dem Namen der Sphygmobolometrie eine neue Untersuchungsmethode beschrieben, welche im Gegensatz zu der Sphygmographie, welche den Druckverlauf, und der Sphygmomanometrie oder Tonometrie, welche die Druckwerte in der menschlichen Arterie zu ermitteln sucht, sich die Aufgabe stellt, einen Energie- oder Arbeitswert für die Pulswelle zu ermitteln. Das Bedürfnis nach einer solchen prinzipiell neuen Methode ist dadurch gegeben, dass die beiden erwähnten bisherigen Untersuchungsmethoden des Pulses zwar an sich nach gewissen Richtungen hin interessante und wichtige Aufschlüsse zu geben vermögen, dass sie aber gerade über dasjenige, was vom klinischen Standpunkte aus für die Beurteilung der Zirkulation das Wichtigste ist, nämlich über die vom Herzen bei jeder Systole geleistete Arbeit und über die Zirkulationsgrösse, wie ich in meiner Arbeit über das absolute Sphygmogramm[1]) auseinandersetzte, niemals Aufschluss geben kann. Ich habe die merkwürdigerweise immer noch nicht allgemein anerkannte Insuffizienz der älteren Methoden, speziell der statischen Methode der Sphygmomanometrie für die Lösung dieser Probleme dadurch illustriert, dass auch bei einem viel einfacheren Problem, nämlich der Arbeitsberechnung einer Dampfmaschine, weder aus der Grösse der Druckschwankungen, noch aus dem zeitlichen Verlauf des Druckes im Kolbenzylinder sich über die Leistungsfähigkeit der Dampfmaschine ein Urteil fällen lässt. Beides

1) Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81.



kann sich bei der Schnellzugslokomotive und einer Spielzeugslokomotive genau gleich verhalten. Vielmehr gibt über die Leistungsfähigkeit einer Dampfmaschine erst die Aufnahme des sogenannten Arbeitsdiagramms Aufschluss, bei dessen Berechnung neben der Grösse und dem zeitlichen Verlauf der Druckschwankung auch noch die Kolbenfläche und die Grösse des Weges, auf welchem der Kolben bei seiner Exkursion unter dem Einflusse der gefundenen Druckwerte wirkt, mitberücksichtigt wird. Aus diesen Daten lässt sich dann die Leistung einer Dampfmaschine nach der Formel: Arbeit = Kraft × Weg leicht berechnen. Da aber für das menschliche Herz Grössen, welche dem Weg und der Fläche des Kolbens einer Dampfmaschine entsprechen, sich nicht bestimmen lassen, so bleibt hier keine andere Möglichkeit für die Bestimmung der Arbeitsleistung der Zirkulation übrig, als die, dass man die einzige direkt wahrnehmbare Energieäusserung der Herztätigkeit, nämlich die Energie der Pulswelle, direkt zu messen sucht und darauf die weiteren klinischen Erörterungen gründet. Ich habe in der fünften Auflage meines Lehrbuches der klinischen Untersuchungsmethoden darauf hingewiesen, dass die älteren Aerzte, welche bei der palpatorischen Beurteilung des Pulses in ihrer naiven Auffassung der Dinge sich wesentlich um die „Stärke" oder Energie des Pulses kümmerten, da ihnen die Begriffe des Blutdruckes und der Pulskurvenform noch nicht geläufig waren, in dieser Beziehung entschieden das Richtige getroffen haben, und dass die Pulsdiagnostik trotz, oder vielleicht gerade wegen der Schaffung von Methoden zur Bestimmung des Blutdruckes in neuerer Zeit in Rückgang gekommen ist. Es soll damit natürlich weder der Wert der sphygmographischen Kurven, noch auch der Wert der Blutdruckmessungen an sich bestritten werden. Nur können diese Methoden über die Arbeitsleistung des Herzens und die Grösse der Zirkulation niemals Aufschlüsse geben. Die Schaffung und Benutzung von Begriffen wie Pulsdruck, Pulsamplitude, Blutdrucksquotient usw. ändert an dieser kritischen Auffassung nichts, denn über Energiewerte, wie sie durch den Begriff der Herzarbeit und der Zirkulationsgrösse gegeben sind, können nur energetische Messungen, niemals aber rein statische Methoden wie die Sphygmomanometrie Aufschluss geben. Dies war der Grundgedanke bei der Schaffung der Sphygmobolometrie. Es handelt sich bei dieser Methode in erster Linie um die Gewinnung eines Arbeitswertes für die arterielle Pulswelle, und in meiner ersten Arbeit über Sphygmobolometrie habe ich gezeigt, dass diese Arbeitswerte, abgesehen von dem ihnen selbst innewohnenden Interesse unter Berücksichtigung des arteriellen Druckes (des Mitteldruckes, falls sich für diesen mit den bisherigen Methoden zuverlässige Werte finden lassen, was zu untersuchen nicht im Plan der vorliegenden Arbeit liegt), Rückschlüsse auf die Zirkulationsgrösse gestatten.

Wenn in diesen theoretischen Erörterungen von einer Messung des Energiewertes der Pulswelle die Rede ist, so kommt dabei eigentlich, so weit es sich um die gesamte Arbeitsgrösse des Herzens oder um die



gesamte Zirkulationsgrösse handelt, die Energie der Aortenpulswelle in Betracht. Nun ist es aber natürlich nicht möglich, die Energie der Aortenpulswelle direkt zu bestimmen. Wir können aber im allgemeinen voraussetzen, dass die Energie der Aortenpulswelle sich auf die einzelnen Arterien ungefähr entsprechend ihrem Kaliber bzw. dem Volumen des zugehörigen Körperteils gleichmässig verteilt. Gelingt es uns also, die Energie der Pulswelle einer peripheren Arterie, z. B. der Arteria brachialis zu bestimmen, so lassen sich innerhalb derjenigen Grenzen, welche der klinischen Exaktheit überhaupt gesteckt sind, daraus Schlüsse auf die Energie des Aortenpulses ziehen. Das Problem der Sphygmobolometrie besteht also mit anderen Worten darin, in der peripheren Pulswelle einer zugänglichen Arterie einen annähernd aliquoten Teil der Herzenergie aufzufangen, um aus deren Messung klinische Schlüsse auf die Gesamtenergie des Herzens zu ziehen. Wenn man die Prämisse dieses Vorgehens, nämlich die Annahme, dass die Energie des Aortenpulses sich auf die peripheren Arterien gleichmässig verteilt, für unsicher hält, so kann man das Problem auch direkter und frei von jeder Supposition auffassen, indem man sich vorstellt, dass, wenn man zum Beispiel an der Arteria brachialis die Energie der Pulswelle und gleichzeitig den Mitteldruck bestimmt, man damit die Daten gewonnen hat, um zunächst wenigstens die lokale Zirkulation in dem betreffenden Arm zu beurteilen. Aus dieser lokalen Beurteilung der Zirkulation lassen sich dann unter Umständen, wie kaum jemand, welcher an klinisches Denken gewöhnt ist, bestreiten wird, weitere Schlüsse auf die allgemeine Zirkulation bzw. die Herztätigkeit ziehen. Bei der zuletzt erwähnten lokalen Auffassung des Problems der Sphygmobolometrie mag zur Erleichterung des Verständnisses nochmals an die von mir schon früher gegebene Darstellung[1]) erinnert werden, wonach man den Puls gewissermassen als ein peripheres Herz resp. die Pulswelle als eine periphere Systole auffassen kann, da ja auch der an der Peripherie herrschende kontinuierliche Blutdruck, der neben der pulsatorischen Drucksteigerung als Energiequelle für die periphere Zirkulation in Betracht kommt, im Grunde bloss durch Transformation der Pulsenergie zustande kommt, wie sich aus der bekannten im Sphygmogramm erkennbaren Tatsache ergibt, dass jeder ausfallende Puls bei Arrhythmien sofort eine Blutdrucksenkung bedingt. Um Missverständnisse zu vermeiden, will ich hervorheben, dass ich mit meiner Bemerkung, dass ich den Puls als ein peripheres Herz betrachte, keineswegs für die noch ganz unbewiesene Vorstellung eintreten möchte, dass die Arterien automatische rhythmische Kontraktionen ausführen. Vielmehr möchte ich meiner Bezeichnung des Pulses als eines peripheren Herzens nur die Bedeutung beigelegt wissen, dass die Wellenbewegung

1) l. c. Deutsche med. Wochenschr. 1907 und Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 1909. 5. Aufl.



des Blutes in den Arterien der Kunstgriff ist, dessen sich die Natur bedient, um einen aliquoten Teil der Herzkraft an die Peripherie zu transportieren, zu delegieren, die Herzenergie gewissermassen zu dezentralisieren, etwa ähnlich wie bei der elektrischen Kraftübertragung die elektrische Zentrale durch den Strom an der Peripherie des Netzes Maschinen treibt. Ich denke dabei auch an die Uutersuchungen von Hamel[1]), in welchen derselbe unter Leitung von Kronecker gezeigt hat, dass der Puls auch als solcher durch die Erschütterung, welche er der Blutsäule bis an die Grenze der Kapillaren erteilt, und nicht bloss durch die Aufrechterhaltung des hydrostatischen Druckes in der Peripherie Arbeit leistet, wie sich daraus ergibt, dass nach Hamel die Zirkulation in einem Froschschenkel durch eine pulsierende Strömung weit besser erhalten wird, als durch eine kontinuierliche.

Nach diesen Vorbemerkungen über die allgemeine Bedeutung und den Sinn der Sphygmobolometrie gehe ich nun über auf die Technik dieser Untersuchungsmethode und die Verbesserung, welche dieselbe durch mich in neuerer Zeit erfahren hat. Die frühere Technik, wie ich sie in meiner früheren Arbeit sowie in der 5. Auflage meines Lehrbuches der Untersuchungsmethoden beschrieben habe, war im wesentlichen folgende (vergl. die schematische Fig. 1). Eine Riva-Roccische, am Oberarm applizierte Luftmanschette a stand einerseits durch engkalibrierten dickwandigen Gummischlauch in Verbindung mit einem gewöhnlichen Gummigebläse b, andererseits mit einem graphischen Hg-Manometer c von 0,5 cm innerem Kaliber. Die graphische Vorrichtung ist in der schematischen Figur der Einfachheit wegen weggelassen; dagegen ist das Quecksilbermanometer c in Fig. 5 (S. 19) samt der graphischen Vorrichtung detailliert abgebildet. Steigert man nun den Druck in der Manschette, so beginnt das Quecksilber von einem bestimmten Druckgrade an, sobald man das Gebläse abklemmt, pulsatorische Schwankungen auszuführen. Bei zunehmendem Manometerdruck nehmen die Exkursionen bis zu einem Maximum an Grösse zu, um dann bei weiterer Druckzunahme wieder abzunehmen und schliesslich zu verschwinden. Für die Entstehung der maximalen Exkursionen resp. für die anfängliche Zunahme und die nachherige Abnahme der Exkursionen sind offenbar folgende Einflüsse entscheidend: Bei zunehmendem Manschettendruck wird zunächst, sobald der sogenannte Minimaldruck der Arterie erreicht wird, im Momente des Wellentals die Arteria brachialis vorübergehend verschlossen, sodass die Welle nicht mehr frei unter der Manschette durchpassiert, sondern, sich stauend, ihre Energie zum Teil auf die Manschettenluft und damit auf das Quecksilber überträgt. Ein Teil der Pulswelle wird dabei herzwärts reflektiert. Bei zunehmendem Manschettendruck wird diese Stauung und damit die Exkursion des Quecksilbers verstärkt. Bei noch weiter zunehmendem Manschettendruck kommt aber ein Moment, wo diese, die Exkursion verstärkende Wirkung der Stauung aufgehoben wird

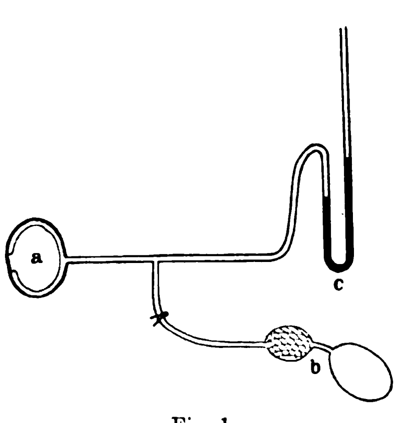


Fig. 1.

1) Hamel, Die Bedeutung des Pulses für den Blutstrom. Berner Diss. Oldenburg. München 1889.

durch den Umstand, dass nun die Arterie bei jedem Puls so lange verschlossen bleibt, dass ein immer grösserer Teil der Pulsenergie während dieser Zeit des Verschlusses, wo die Welle überhaupt nicht unter die Manschette eindringt, herzwärts reflektiert wird und sich somit nicht mehr auf die Manschette und das Quecksilber überträgt. In Folge dieser Verhältnisse nehmen die Quecksilberexkursionen bei zunehmendem Manschettendruck zunächst zu bis zu einem Maximum, um dann allmählich wieder abzunehmen und zu verschwinden. Das Verschwinden der Exkursionen findet dann statt, wenn der Druck in der Manschette so hoch geworden ist, dass kein merkbarer Bruchteil der Pulswelle mehr unter die Manschette einzudringen vermag. Bei dem oszillatorischen Verfahren der Druckmessungen wird bekanntlich dieser Druck als Maximaldruck bezeichnet. Es muss jedoch bemerkt werden, dass neben der zunehmenden Kompression der Arterie bei gesteigertem Marschettendruck noch eine andere Ursache für das schliessliche Kleinerwerden der Quecksilberexkursionen existiert. Es ist dies, namentlich wenn nicht besondere Vorkehrungen getroffen sind, um die Dehnung der Manschette unter dem zunehmenden Druck in Schranken zu halten, das zunehmende Luftvolumen der Manschette. Denn, je grösser der Luftraum ist, auf welchen sich die Pulse übertragen, um so geringer werden, ceteris paribus, die Exkursionen des Quecksilbers. Es wird sich dies aus der später mitgeteilten Formel der Berechnung der Pulsenergie ergeben.

Es wurde nun bei der früheren Methode der sphygmobolometrischen Bestimmung der Manschettendruck mittelst des Gebläses so eingestellt, dass das Maximum der Exkursionen erzielt wurde, und die Grösse dieser maximalen Exkursion wurde dann gemessen und der Berechnung zugrunde gelegt. Um möglichst grosse Ausschläge zu erhalten, wurde peripher von der Manschette noch eine Ligatur mittelst einer Esmarchschen Abschnürungsbinde angebracht, welche die Arteria brachialis gewissermassen zu einem blinden Anhang der Aorta machte und somit das Durchpassieren eines Teils der Welle nach der Peripherie verhinderte, so dass, abgesehen von dem nach dem Herzen hin reflektierten Teil der Pulsenergie, die gesamte Pulswelle auf die Manschette wirkte.

Die Ablesung der Exkursionen des Quecksilbers wurde graphisch in Kurvenform vorgenommen. Zu diesem Zweck trägt die Quecksilbersäule einen Schwimmer (vgl. Fig. 5), an welchem mittelst eines Seidenfadens ein Schreibstift aufgehängt ist, der durch die Torsion des Seidenfadens gegen eine Schreibfläche gedrückt wird. Die Schreibfläche befindet sich nicht auf einer Kymographiontrommel (obschon eine solche natürlich auch Verwendung finden kann), sondern zur Vereinfachung des Apparates aus einem Blatt berussten Glanzpapieres, welches, auf eine Metallplatte gespannt, durch eine Schlittenvorrichtung mittelst einer Kurbel von Hand langsam vorwärts bewegt wird. Vor der Kurvenaufnahme wird natürlich eine Nulllinie geschrieben. Die kleinen technischen Modifikationen, welche dieses graphische Instrument seither erfahren hat, gehen am besten aus der im Abschnitte D, S. 19 gegebenen Fig. 5 und der Beschreibung desselben auf S. 21 f. sowie den später folgenden Bemerkungen über seine technische Handhabung hervor. Ich verweise in dieser Beziehung auf später.

In meiner früheren Arbeit sind eine Anzahl charakteristischer Kurven mitgeteilt, welche mittelst dieser alten Methode erhalten wurden. Die Berechnung geschah an der Hand solcher Kurven in der Weise, dass auf der Kurve einerseits die maximale Exkursion h und andererseits die Höhe des Manschettendrucks H, des sogenannten Optimaldruckes, bei welchem die maximalen Exkursionen zustande kamen, mittelst eines Millimetermasstabes gemessen wurden. Aus den Werten h und H wurde dann nach meiner früheren Darstellung die Pulsarbeit nach einer Formel berechnet, die ich jetzt als unrichtig betrachte, hauptsächlich deshalb, weil



sie weder den Luftgehalt der Manschette noch auch die Eigenschwingungen des Quecksilbers berücksichtigte [1]).

Auf die Fehler der alten Methode wurde ich bald aufmerksam, als sich bei der praktischen Anwendung des Instrumentes und der Berechnung der Arbeitswerte nach der damaligen Formel eine Reihe von Unwahrscheinlichkeiten ergab. So fand ich mehrmals, dass die Zirkulations-

---

1) Anmerkung. Die damalige Formel lautete: $A = \frac{h}{2}(H + h)\pi r^2 s$ oder $A = \frac{h}{2}(H + h)\,C$, worin H die Grösse des Optimaldruckes, h die Grösse des Kurvenausschlages, r der Radius des Lumens des Manometers, s das spezifische Gewicht des Quecksilbers und C eine Konstante ist, welche neben $\frac{\pi r^2 s}{2}$ auch noch einen von den Eigenschaften des Instruments, speziell von dem damals von mir irrtümlich als konstant betrachteten Volumen der Manschettenluft abhängigen Faktor in sich schliessen sollte. Diese Formel enthielt neben den oben erwähnten Hauptfehlern einen kleinen Rechenfehler, welchen ich leider erst unmittelbar nach meiner Publikation bemerkte. Die Formel müsste nämlich lauten: $A = \frac{h}{2}\left(H + \frac{h}{2}\right)\pi r^2 s$ oder $A = \frac{h}{2}\left(H + \frac{h}{2}\right)C$.

In der Klammer muss also $\frac{h}{2}$ statt h stehen und zwar, wie ich für denjenigen bemerken will, welcher sich die Mühe nimmt, meine damalige Ableitung nachzulesen, deshalb, weil der negative Arbeitswert des um h/2 in dem kurzen Schenkel des Manometers sinkenden Quecksilbers natürlich von dem durch die pulsatorische Hebung des Hg in dem langen Schenkel erreichten Endwert der potentiellen Energie abgezogen werden muss. Ich habe von dieser Korrektur niemals eine Mitteilung gemacht, weil ich bald nach dem Erscheinen meiner ersten Arbeit auf die erwähnten viel wichtigeren prinzipiellen Fehler des Verfahrens aufmerksam wurde und deshalb den Verkauf des Sphygmobolometers verhinderte, um die Methode einer vollständigen Umarbeitung zu unterziehen, deren Resultat ich nun hier mitteile, und weil somit dieser kleine Fehler, der praktisch, selbst wenn ich bei der alten Methode geblieben wäre, die Werte nur fast unmerklich verändert hätte, für mich keine Aktualität mehr besass. Der erwähnte Rechenfehler ist nun seither auch durch Professor O. Frank (Zeitschr. f. Biologie, Bd. 54, 1910) richtiggestellt worden, der von meiner Rekovation erst Kenntniss erhielt, als die Revision seiner Mitteilung schon in die Druckerei abgegangen war. Er bekämpft somit dort eine Auffassung als die meinige, die ich schon seit langer Zeit spontan aufgegeben hatte. Sachlich hat er natürlich vollkommen recht, wenn ich davon absehe, dass er den Fehler dadurch noch vergrössert, dass er meine Formel falsch zitiert, indem er behauptet, ich habe die Formel aufgestellt $A = 2\pi r^2 \sigma \frac{h}{2}(H + h)$, was durchaus nicht richtig ist. Dagegen kann ich eine andere Korrektur, welche Frank an der inbetreff des h/2 korrigierten Formel sonst noch anbringt, indem er die rechte Seite der Gleichung noch mit der Beschleunigung der Schwere g multipliziert nicht als richtig anerkennen, sobald man, wie ich es in meiner Berechnung getan habe, das technische Masssystem zugrunde legt, in welchem das Gramm als Gewichtseinheit figurirt. Wenn man freilich mit Frank das absolute Masssystem zugrunde legt, in welchem das Gramm die Masseneinheit darstellt und somit, wie es Frank tut, in der Formel statt des von mir verwendeten spezifischen Gewichtes s die Massendichte σ einführt, dann ist allerdings die Multiplikation mit g erforderlich, da man aus der Masse das Gewicht durch Multiplikation mit g erhält. Die beiden Schreibweisen sind aber genau gleichberechtigt und in Wirklichkeit gleichbedeutend.

verbesserung durch Digitalis bei Kompensationsstörungen nicht mit einer Vergrösserung, sondern mit einer Verkleinerung der berechneten Arbeitswerte A verbunden war und zwar ohne dass dabei jenes Sinken des arteriellen Druckes, wie es von mir als bei der Digitaliswirkung zuweilen vorkommend nachgewiesen worden ist, als Erklärung in Betracht kam. Dies war ein sehr unwahrscheinliches Ergebniss. Auch sonst erschienen mir manche mit der neuesten Methode gewonnenen Resultate paradox. Die dankenswerte mathematisch-physikalische Arbeit von Dr. Christen[1]) über „Die Pulsdiagnostik auf mathematisch-physikalischer Grundlage" machte es wahrscheinlich, dass ein Teil dieser paradoxen Resultate darauf zurückzuführen war, dass ich in meiner Berechnung den Einfluss der Eigenschwingungen und der Trägheit des Quecksilbers vernachlässigt hatte, Einflüsse, deren Wirkung nach der Berechnung von Christen bedeutend ist. Jedoch zeigte sich bald, dass noch andere nicht minder wichtige Fehlerquellen die Resultate der früheren Methode fälschten.

Dies alles war für mich ein Grund, den Fabrikanten des Sphygmobolometers zu veranlassen, dasselbe zunächst noch vom Verkauf zurückzuhalten. Ich habe die letzten drei Jahre darauf verwendet, die Fehlerquellen des Instrumentes festzustellen und auch Mittel und Wege zu finden, um sie zu heben und die Methode einwandsfrei zu gestalten. Die vorstehende Arbeit enthält nun die Resultate dieser Untersuchungen, durch welche, wie ich hoffe, die Sphygmobolometrie zu einer theoretisch einwandsfreien und praktisch brauchbaren Methode geworden ist.

A. Fehlerquellen der alten Methode, welche aus der Applikationsweise und Beschaffenheit der Manschette entstehen und die Vermeidung dieser Fehlerquellen.

1. Eine erste Schwierigkeit für die Berechnung der Arbeitswerte des Pulses besteht, wie die Erfahrung zeigte, darin, dass der Luftgehalt der Manschette das Resultat stark beinflusst, und dass der Luftgehalt bei gleichem Druck abhängig ist von der Spannung, mit welcher die Hülle der Manschette angelegt wird. Es ist a priori verständlich, dass bei geringem Luftgehalt der Manschette, resp. bei starkem Anziehen der Manschettenhülle, die Ausschläge der Quecksilbersäule grösser ausfallen, als bei lockerem Anlegen und grossem Luftgehalt der Manschette. Ich hatte aber in meiner ersten Arbeit geglaubt, dass diese Unterschiede klein ausfallen und praktisch vernachlässigt werden können, falls man die Manschette, wie es ja auch bei Druckmessungen gefordert wird und üblich ist, gerade gut anschliessend appliziert. Ich wurde aber durch die praktische Erfahrung belehrt, dass doch in dieser Beziehung ganz besondere Kautelen erforderlich sind.

1) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 6. 1909.



2. Ferner zeigt sich die Applikation der Manschette auch noch in einer anderen Beziehung von Einfluss auf das Resultat. Es lässt sich nämlich theoretisch leicht einsehen, dass eine nachgiebige äussere Manschettenhülle Energieverluste bei der Uebertragung der Energie auf das Quecksilber bedingt, indem ein Teil der Pulsenergie wegen der Trägheit des Quecksilbers durch das Pulsieren der nachgiebigen und weniger trägen Manschettenhülle in Form von Wärme verloren geht. Da nun die Wandstarre der Manschettenhülle ausser von dem Material, aus welchem sie besteht, auch von der Straffheit, mit welcher sie appliziert wird, abhängig ist, muss bei verschieden festem Anziehen der erwähnte Energieverlust durch das Pulsieren der äusseren Manschettenwand verschieden ausfallen und die Vergleichbarkeit der Resultate trüben.

3. Eine weitere Fehlerquelle lag wahrscheinlich auch darin, dass die einen sich flach zusammenlegenden Sack darstellende und von aussen durch eine Lederhülle zusammengehaltene Gummimanschette bei der früheren Einrichtung so lang war, dass sie in sich deckenden Touren mehr als einmal um den Oberarm herumreichte. Infolgedessen konnten zunächst je nach der Dicke des untersuchten Oberarms Verschiedenheiten der Pulsübertragungen zustande kommen, indem z. B. bei einem kräftigen Patienten, bei welchem die Manschette den dicken Oberarm nicht viel mehr als einmal umfasste, die Art der Uebertragung eine andere war, als bei einem dünnen, schmächtigen Individuum, wo die Manschette zweimal um den Oberarm herumreichte, sodass zwei Luftschichten übereinander pulsierten. Es war nicht sicher, ob die Resultate in den beiden Fällen vergleichbar waren. Aber auch bei ein und demselben Kranken konnten je nach der Art der Applikation dieser langen Gummimanschette und dabei auch nach der Raschheit des Aufblasens unberechenbare Verschiedenheiten zustande kommen. Denn es war denkbar, dass bei straffem Anlegen der Manschette und rascher Aufblähung derselben, ein Teil des Manschettenhohlraumes durch die rasche Blähung der dem Gebläse näher liegenden Teile ventilartig abgeschlossen wurde, sodass nur der eine Teil der Manschette sich mit Luft füllte und pulsierte, während in anderen Fällen der ganze Raum der Manschette gebläht wurde. Dies konnte natürlich die Grösse der Quecksilberexkursionen ebenfalls in unberechenbarer Weise beeinflussen.

In Betreff der Vermeidung all dieser an der Manschette liegenden Fehler ist zunächst zu sagen, dass der Einfluss des Luftgehaltes der Manschette jetzt bei dem neuen Verfahren in der Weise berücksichtigt wird, dass er jedesmal direkt gemessen und dann bei der Berechnung des Arbeitswertes mitbenutzt wird.

Ferner wurde die in der ungleichmässigen Spannung der Manschettenhülle gelegene Fehlerquelle dadurch eliminiert, dass vor der sphygmobolometrischen Bestimmung durch Ausprobieren dafür gesorgt wurde, dass die Manschettenhülle stets so straff angelegt wurde, dass

bei allmählich bis zum Optimaldruck gesteigertem Manschettendruck das **Maximum** der Quecksilberexkursionen erhalten wurde. Ich bezeichne dies in dem Folgenden als „optimale Manschettenapplikation“. Es wurde also in der Weise verfahren, dass zunächst bei ziemlich dichter Applikation der Manschette unter allmählicher Steigerung des Druckes eine „Optimalkurve“ aufgenommen, dann die Manschettenhülle um ca. $^1/_2$ cm stärker angezogen und wiederum eine optimale Kurve aufgenommen wurde, und so weiter, bis die Kurvenexkursionen durch weiteres Anziehen der Manschettenhülle sich nicht weiter vergrösserten. Dieses Ausprobieren der optimalen Maschettenspannung ist viel einfacher als man nach der Beschreibung glauben sollte, weil, wenn man erst einige Erfahrung hat, es gewöhnlich schon beim ersten Anlegen der Manschette gelingt, die optimale Applikation zu treffen, sodass dann das Nachspannen nur zur Kontrolle dient. Hat man den optimalen Spannungsgrad der Manschettenhülle überschritten, was dann der Fall ist, wenn schon ohne Luftfüllung der Manschette die Arterie anfängt komprimiert zu werden, so verrät sich dies darin, dass die Exkursionen des Quecksilbers bei der Aufnahme der Optimalkurve wieder kleiner werden. Bei dem jetzigen Verfahren muss also zunächst der Apparat sowohl auf optimale Manschettenspannung als auf Optimaldruck eingestellt werden. Nur dann hat man die Garantie, aus dem Brachialispuls für die Berechnung das Maximum von Energie gewissermassen herauszuholen und somit vergleichbare Resultate zu erhalten.

Die Manschette selbst wurde in der Weise verbessert, dass die frühere lange, mehr als einmal um den Oberarm herumgehende Gummimanschette auf die Grösse eines Rechteckes von 8 cm Breite und 20 cm Länge reduziert wurde. Ein derartiger Gummisack reicht auch bei sehr schmächtigeu Individuen nicht mehr ganz um den Oberarm herum; man erhält infolgedessen immer nur **eine** pulsierende Luftschicht von **konstanter Flächenausdehnung**, und damit nicht bloss zuverlässigere, gleichmässigere Uebertragungsverhältnisse, sondern auch vergleichbarere Resultate, indem dann die in verschiedenen Fällen gefundenen Arbeitswerte sich auf gleiche Oberflächen beziehen.

Ausserdem wurde nun mit Rücksicht auf die unkonstanten Energieverluste, welche durch die Veränderung der Dehnbarkeit der äusseren Wand bzw. der Hülle der Manschette bei verschiedener Spannung der Hülle bedingt werden konnten, die Aussenwand der Manschette in der Weise vollkommen starr gemacht, dass der Gummisack statt mit der früher verwendeten Lederhülle mit einer absolut unausdehnbaren, durch eine Schraubenvorrichtung feststellbaren bandförmigen Stahlhülle umgeben wurde. Es hat dies ausserdem den Vorteil, dass sich auf diesem Stahlband eine Millimeterskala anbringen liess, mittelst welcher sich der jeweilige Umfang der Manschettenhülle exakt bestimmen lässt. Es ist dies einerseits für die Wiederauffindung der optimalen Applikation



bei wiederholten Bestimmungen an ein und demselben Kranken und andererseits auch für die Ermöglichung einer Abstufung der Spannung beim Ausprobieren der optimalen Spannung von grossem Nutzen, indem man leicht sukzessive die Stahlhülle um einen bestimmten Betrag z. B. um $^1/_2$ cm anziehen kann. Dabei ist die auf der Stahlhülle gravierte Millimeterskala absolut unausdehnbar, während sich bei Versuchen, eine Lederhülle ähnlich zu graduieren, gezeigt hat, dass sich das Leder durch die enormen pneumatischen Belastungen in kurzer Zeit stark dehnt, sodass die Werte der Skala sich verändern. Bei dieser Beschaffenheit der Manschettenhülle sind also alle Energieverluste durch exzentrische Dehnung der Hülle ausgeschlossen und das Ausprobieren der optimalen Spannung, welches deswegen nicht unterbleiben darf, hat nur noch den Zweck, den Seitenrand des Gummisackes möglichst fest zusammenzudrücken, damit derselbe nicht durch pulsatorische seitliche Ausbuchtung zu Energieverlusten führt.

B. Fehlerquellen, welche in der Anwendung der Abschnürungsbinde liegen.

Die Applikation der Abschnürungsbinde unterhalb der Manschette, die ich in meiner ersten Arbeit empfahl, hatte den Zweck, die Exkursionen des Quecksilbers zu vergrössern und gleichzeitig durch die Unterbrechung der peripheren Zirkulation die Arteria brachialis zu einem blinden Anhang der Aorta zu machen, um direktere Rückschlüsse auf die Energie der Aortenpulsationen ziehen zu können. Es zeigte sich nun aber, dass die Applikation dieser Abschnürungsbinde bei empfindlichen Individuen, namentlich bei längerer Dauer des Versuches Schmerzen und Parästhesien erregen kann, und dass im Momente, wo dies der Fall ist, Reflexwirkungen auftreten können, welche das Resultat der Untersuchung in hohem Masse beeinflussen, indem dadurch entweder die Pulsenergie, wohl durch Beeinflussung des Herzens, steigt, oder, was viel häufiger der Fall ist, durch reflektorische Kontraktion der Arteria brachialis, sinkt. Aus diesem Grunde wird bei der neuen Methode der Sphygmobolometrie von der Anwendung dieser Abschnürungsbinde vollkommen abgesehen. Es hat sich herausgestellt, dass dies durchaus keinen Nachteil hat; denn sobald ich auf die Bedeutung der optimalen Applikation der Manschette aufmerksam geworden war, hatte ich auch bei schwächeren Pulsen bei genügender Manschettenspannung durchaus keine Schwierigkeiten mehr, genügende Exkursionen des Bolometers zu erhalten, und was den vermeintlichen Vorteil betrifft, dass bei Verschluss der Arteria brachialis unterhalb der Manschette, man die Arterie zu einem blinden Anhang der Aorta macht, so dass man gewissermassen diese selbst sphygmobolometriert, so erwies sich dieser scheinbare theoretische Vorteil bei näherer Ueberlegung aus folgenden Gründen als illusorisch: Die Energie der Pulswelle, welche von der Aorta in die Arteria brachialis kommt, teilt sich unter der Manschette in drei Teile, einen Teil, welcher durchpassiert, einen Teil,



welcher sich auf die Manschette überträgt, und einen Teil, welcher nach der Aorta reflektiert wird. Der messenden Beurteilung zugänglich ist stets bloss derjenige Teil, welcher sich auf die Manschette überträgt. Unbekannt bleiben sowohl der Anteil, welcher unter der Manschette durchpassiert, als auch der Anteil, welcher reflektiert wird. Die sphygmobolometrisch erhaltene Arbeit ist also stets mit einem unbekannten Defizit belastet. Es ist nun offenbar gleichgültig, ob dieses unbekannte Defizit aus zwei Komponenten, nämlich der Summe der unter der Manschette durchpassierenden und der reflektierten Energie sich zusammensetzt, oder ob es bloss aus der reflektierten Energie besteht; denn in beiden Fällen ist der Betrag dieses, das Resultat beeinflussenden Defizits, gleich unbekannt und abhängig von der Form der Pulswelle, indem die Zelerität der Pulswelle die Reflexion an der Manschette, Tardität dagegen das Durchpassieren der Welle unter der Manschette hindurch begünstigt. Der Unterschied zwischen dem Verfahren mit Applikation der Abschnürungsbinde und ohne dieselbe ist bloss der, dass der Arbeitsbetrag, welcher in dem sphygmobolometrisch gefundenen Wert fehlt, im ersteren Falle absolut kleiner ist, als in letzterem. Man hat aber in dem ersteren Falle keine grössere Garantie, dass der Fehler bei vergleichenden Bestimmungen einen annähernd konstanten Prozentsatz der Gesamtarbeit ausmacht. Wenn wir aber den Fehler bei der Anwendung der Abschnürungsbinde vernachlässigen, und trotzdem die Vergleichbarkeit der Resultate dadurch erzielen, dass wir durch Einstellung des Apparates auf optimale Manschettenspannung und Optimaldruck soviel Energie aus dem Puls herausholen, als unter den gegebenen Bedingungen möglich ist, so können wir das letztere bei dem Verfahren ohne Anwendung der Abschnürungsbinde ja ebensogut erreichen. Die zu Gunsten der Anwendung der Abschnürungsbinde angeführten Gründe sind also eigentlich bloss Scheingründe, und man kann also ruhig auf dieselbe verzichten. Sobald man dies tut, werden nun, wie mich die Erfahrung lehrte, die erwähnten, in dem Auftreten von zirkulatorischen Reflexen liegenden Fehlerquellen der Methode eliminiert. Es ist dabei allerdings vorausgesetzt, dass man bei allen sphygmobolometrischen Untersuchungen rasch verfährt und die starken Druckwerte nur kurze Zeit auf die Gefässe einwirken lässt, da sonst auch ohne Abschnürungsbinde Reflexwirkungen eintreten können.

C. Schwierigkeiten der Sphygmobolometrie, welche auf den Eigenschwingungen des Quecksilbers beruhen, und ihre Beseitigung.

Bald nachdem ich das Sphygmobolometer in Gebrauch genommen hatte, musste ich mich davon überzeugen, dass die Eigenschwingungen des Quecksilbers, entgegen den in meiner ersten Arbeit vertretenen Ansichten, das Resultat der sphygmobolometrischen Berechnung in hohem Grade beeinflussen. Ich verdanke in dieser Beziehung, wie schon erwähnt, die theoretisch-mathematische Aufklärung den Untersuchungen von



Herrn Dr. Christen (l. c.). Es war mir dies um so wichtiger, als die physikalischen Fragen, welche für die Sphygmobolometrie in Betracht kommen, in der reinen Physik zum grossen Teil völlig unbeackertes Land sind, so dass mich auch die ausführlichsten physikalischen Handbücher im Stiche liessen.

Ich hatte mich in meiner ersten Arbeit in der Frage des Einflusses der Eigenschwingungen des Quecksilbers dadurch täuschen lassen, dass es sich bei der Sphygmobolometrie um dasjenige handelt, was man in der Physik erzwungene Schwingungen nennt, d. h. um Schwingungen, in welchen der Rhythmus der Eigenschwingungen des Quecksilbers nicht manifest wird, da das Quecksilber sofort genau den Rhythmus des Pulses annimmt. Dies hindert aber nicht, dass in diesen scheinbar bloss von den Anstössen des Pulses abhängigen Exkursionen doch die Wirkung der Eigenschwingungen des Quecksilbers versteckt enthalten ist, und durch Interferenz die Höhe der erzwungenen Schwingungen erheblich beeinflusst. Da nämlich die Periode der Eigenschwingungen einer Quecksilbersäule in einem U-förmigen Rohr nach Dr. Christen mittelst der Formel $T = \pi \sqrt{\frac{2l}{g}}$ gefunden wird[1]), so muss im Sphygmobolometer infolge der von Fall zu Fall wechselnden Pulsfrequenz die Periodizität dieser Quecksilberschwingungen mit derjenigen des Pulses von Fall zu Fall verschieden interferieren. Es entstehen dabei allerdings einheitliche, mit dem Puls synchrone Schwingungen, und die Eigenschwingungen des Quecksilbers sind als solche nicht erkennbar, aber die Interferenz der beiden Perioden äussert sich darin, dass je nach der Frequenz der pulsatorischen Anstösse die Exkursionen des Quecksilbers, ceteris paribus, sehr verschieden gross ausfallen. So können bei starker Periodendifferenz der Eigenschwingungen des Quecksilbers und des Pulses die Exkursionen auf ein Minimum reduziert werden, weil der Pulsstoss, welcher das Quecksilber in dem aufsteigenden Manometerschenkel zu heben sucht, dann zum grossen Teil durch die kinetische Energie des von der früheren Hebung zurückfallenden Quecksilbers aufgehoben wird. Umgekehrt können, wenn der Puls zufällig in seiner Frequenz der Frequenz der Eigenschwingungen der Quecksilbersäule nahe kommt, die Exkursionen durch Summation (Resonnanz) hochgradig gesteigert werden, denn es fällt dann jedesmal ein grosser Teil des Pulsstosses in die Zeit, wo ohnehin das Quecksilber infolge seiner Trägheit die Tendenz hat, sich durch die, vom vorausgehenden Puls herrührende, Eigenschwingung zu heben. Die Ausschläge werden infolge dessen in diesem Fall bis zu einem gewissen Punkte von der ersten Hebung an immer grösser und können im schliesslich stationär gewordenen Zustand die erste Exkursion dann um das Vielfache übertreffen. Man

1) Worin T die Schwingungszeit in Sekunden, l die Länge der gesamten Quecksilbersäule und g die Beschleunigung der Schwere, beide in Zentimeter, bedeutet.



kann sich vor dem Einfluss der Pulsfrequenz auf die Grösse der Quecksilberexkursionen leicht durch einen einfachen, von Dr. Christen angegebenen Versuch überzeugen, indem man die luftgefüllte Pelotte meines Taschenmanometers rhythmisch mit der Fingerspitze beklopft. Befolgt man dabei annähernd den Rhythmus der Eigenschwingungen des Quecksilbers, so bekommt man allmählich immer höhere und schliesslich recht hohe, durch Resonnanz verstärkte Quecksilberausschläge. Klopft man dagegen zu rasch oder zu langsam, so fallen die Exkursionen nur sehr klein aus. Schon mit der Feststellung dieser Tatsache ist nun die Unbrauchbarkeit der in meiner ersten Arbeit (l. c.) angegebenen Formel erwiesen, indem statt der dort eingeführten Konstanten in Wirklichkeit eine von dem Verhältnis der Pulsfrequenz zu der Eigenschwingungsfrequenz des Manometers abhängige Variable eingeführt werden müsste.

Herr Dr. Christen hat sich der grossen Mühe unterzogen, eine Formel zu berechnen, in welcher der Einfluss der Eigenschwingungen des Quecksilbers resp. ihrer Interferenz mit dem Puls je nach dessen Frequenz berücksichtigt ist. Die Formel findet sich abgedruckt in einer zweiten Arbeit von Dr. Christen[1]): „Ueber die Anwendung zweier physikalischer Gesetze auf den Blutkreislauf". Sie enthält neben den, in meiner alten Formel vorkommenden Faktoren statt einer Konstanten noch einen ausserordentlich kompliziert zusammengesetzten Korrektionsfaktor, in welchem die Periodendauer der Eigenschwingungen des Quecksilbers und die Dauer der Pulsperiode vorkommen. Bei der Anwendung dieser Formel ergibt sich aber die Unbequemlichkeit, die Frequenz oder Dauer der Eigenschwingungen der Quecksilbersäule in jedem einzelnen Fall ad hoc zu bestimmen, da der wechselnde Luftgehalt der Manschette auf dieselbe einen nicht unerheblichen Einfluss hat. Man kann sich auch von dieser letzteren Tatsache durch einen einfachen, mittelst meines Taschenmanometers ausführbaren Versuch überzeugen, indem man das Quecksilber desselben durch einen Stoss auf die Pelotte in Eigenschwingungen versetzt und diese Eigenschwingungen das eine Mal bei offener, das andere Mal bei abgesperrter Pelotte, also das eine Mal bei grossem, das andere Mal bei geringem Luftgehalt des Systemes in ihrer Frequenz beobachtet. Obschon ich nun für die Bestimmung der Frequenz der Eigenschwingungen des Hg-Manometers eine sehr einfache Methode gefunden habe, welche nicht einmal einer graphischen Registrierung bedarf, und welche darin besteht, dass man manuell von der Manschette aus Stösse auf das Quecksilber in einem solchen Rhythmus ausübt, dass die Stösse sich den Eigenschwingungen anpassen und immer in dem Moment erfolgen, wo das Quecksilber im aufsteigenden Schenkel des Manometers sich hebt und dann einfach die Frequenz der Stösse mittelst einer Sekundenuhr zählt, so wird natürlich trotzdem das Verfahren durch diese jedesmalige Bestimmung der Frequenz der Eigen-

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 7. Bd.



schwingungen des Manometers etwas kompliziert. Die Kompliziertheit der Formel an sich wäre dagegen kein Hindernis für die praktische Anwendung, da sich der erwähnte komplizierte Korrektionsfaktor ein für alle Mal für die verschiedenen Werte der Pulsfrequenz und der Eigenschwingungen des Quecksilbers numerisch in Form einer Tabelle mit doppeltem Eingang berechnen lässt, so dass man aus derselben den Korrektionsfaktor ohne weiteres für jeden einzelnen Fall aus der Tabelle entnehmen könnte. Eine solche Tabelle stellte mir denn auch Herr Dr. Christen in freundlicher Weise samt einer graphischen Darstellung ihrer Resultate zur Verfügung. Allein abgesehen von seiner Umständlichkeit hat sich dieses Verfahren praktisch deshalb nicht als zweckmässig erwiesen, weil bei den gegebenen Dimensionen des Bolometers sich die Berechnung meist in der Nähe des Resonnanzpunktes bewegt, was, wie die numerischen Werte des Korrektionsfaktors ergeben, zur Folge hat, dass schon geringe Fehler in der Bestimmung der Pulsfrequenz oder der Bestimmung der Eigenschwingungen das Resultat sehr erheblich beeinflussen. Auch ist für klinische Zwecke eine Methode, welche auf einer so ausgedehnten Berechnung fusst, im allgemeinen nur im Notfall empfehlenswert, erstens weil eine solche Methode der für klinische Zwecke wünschenswerten Anschaulichkeit entbehrt, und zweitens weil die Erfahrung lehrt, dass rein theoretisch konstruierte Formeln bei aller Richtigkeit der ihnen zugrunde liegenden Ueberlegungen, infolge von störenden Einflüssen mit praktisch in Betracht kommenden Fehlern behaftet sein können, so dass es immer misslich erscheint, eine komplizierte Formel, welche sich empirisch nicht leicht kontrollieren lässt, praktisch ohne weiteres zu verwenden. Hiervon wissen die Techniker etwas zu erzählen.

Ich habe deshalb auf diese komplizierte Umrechnung verzichtet und mehrfache Modifikationen meiner Methode versucht, um von dem Einfluss der Eigenschwingungen des Quecksilbers unabhängig zu werden, und direkt, ohne komplizierte Umrechnung, brauchbare Resultate zu erhalten. Ein erstes Verfahren hierzu ist die Methode der sphygmobolometrischen Aufnahme von Einzelpulsen, das im wesentlichen darin besteht, dass man den Manschettenpuls nur periodisch auf das Quecksilber wirken lässt, und dann nur die erste der zu Stande kommenden Pulsationen, welche das Quecksilber von seiner Ruhelage aus ausführt, für die sphygmobolometrische Berechnung benutzt. Dieser erste Ausschlag ist noch unbeeinflusst von Eigenschwingungen. Die periodische Unterbrechung und Wiederherstellung der Quecksilberschwingungen geschah nicht durch Oeffnen und Schliessen des Manometers selbst, sondern durch Oeffnen und Schliessen der Kommunikation des Systems mit dem Gebläse, da ja bei offenem Gebläse das Manometer keine oder (bei sehr starken Pulsen) nur sehr geringe Ausschläge zeigt. Um auch noch diese geringen Ausschläge zum Verschwinden zu bringen wurde neben dem Gebläse noch eine ca. 1 Liter fassende Flasche als Luftreservoir mit dem System in Verbindung gesetzt. Da man bei diesem Verfahren häufig nur einen Teil der Pulswelle abfängt, weil das Schliessen des Gebläses nicht immer im Momente des Beginnes der Pulswelle erfolgt, so mussten diese Aufnahmen häufig wiederholt, und dann aus den Kurven die maximale Exkursion herausgesucht und der Berechnung zu Grunde gelegt werden. Die nebenstehende Kurve (Fig. 2) illustriert dieses Verfahren der Aufnahme von Einzelpulsen. Man kann bei diesem Verfahren der Auf-



nahme von Einzelpulsen, um weniger vom Zufall abhängig zu sein, auch so verfahren, dass man die Kommunikation des pulsierenden Systems mit dem erwähnten Luftreservoir und dem Gebläse zwischen dem Auffangen der Einzelpulse nicht vollkommen offen lässt, sondern durch Fingerdruck, oder mittelst eines Schraubenquetschhahnes den Verbindungsschlauch dauernd so weit verengert, dass minimale Pulse am Quecksilber sichtbar bleiben, welche so klein sind, dass ihr Energiewert von einem Puls zum andern durch Reibung vernichtet wird, so dass sie den aufzufangenden Vollpuls nicht beeinflussen. Man kann sich dann bei einigem Geschick dem Rhythmus des Pulses mit Hülfe dieser kleinen Exkursionen so anpassen, dass man die Pulswellen durch manuelles vollständiges Zuklemmen des Verbindungsschlauches, gleich im Anfang abfängt. Wenn dies auch nicht jedesmal gelingt, so sind doch dabei die Aussichten, rasch brauchbare Maximalausschläge von Einzelpulsen zu erhalten, grösser als bei vollständig blindem Arbeiten. Die Methode der Aufnahme von Einzelpulsen ist nun aber, weil es vom Zufall und vom persönlichen Geschick des Untersuchenden abhängig ist, ob man rasch die für die Berechnung brauchbaren grössten Einzelexkursionen erhält, nicht gerade elegant, und ausserdem hat sie den Nachteil, dass infolge der Trägheit des Quecksilbers die Exkursionen desselben und somit die berechneten Arbeitswerte von der Celerität der Pulswelle beeinflusst werden, da bei einem Pulsus celer wegen des Trägheitswiderstandes des Quecksilbers ein grösserer Teil der Energie zur Dehnung der seitlichen Manschettenwand verbraucht wird, als bei einem Pulsus tardus, dem das Quecksilber leichter folgt. Dr. Christen[1]) gibt für diese ohne weiteres verständliche Annahme auch eine mathematische Ableitung. In Anbetracht dieser Nachteile der besprochenen Methode, mit welcher ich längere Zeit arbeitete, verzichte ich hier auf ihre genauere Mitteilung und die Besprechung der Energieberechnung mittels derselben.

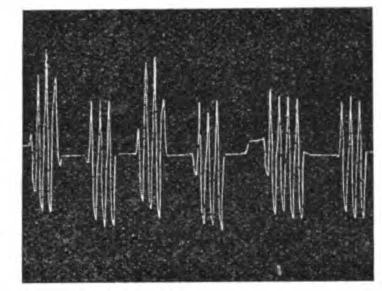


Fig. 2.

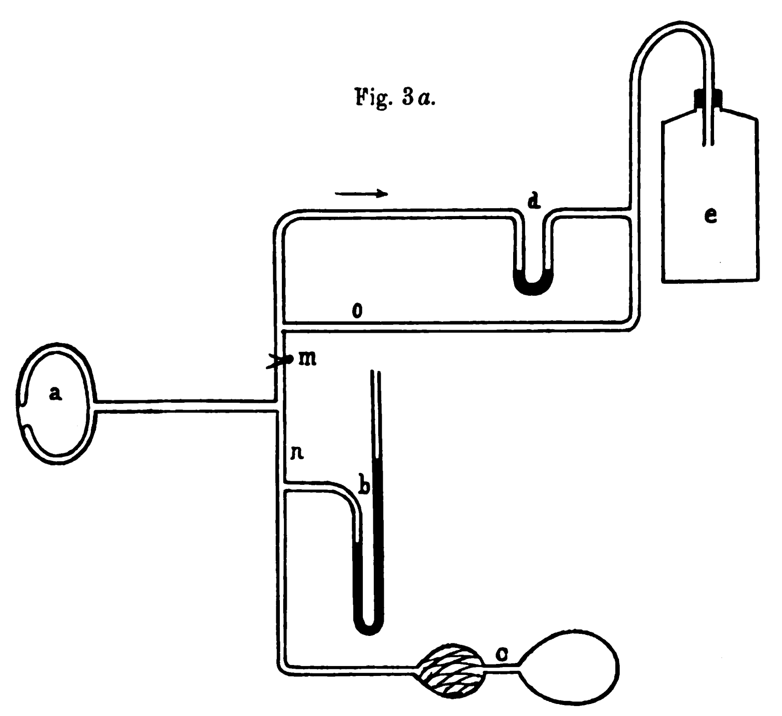
Eine weitere Modifikation der Sphygmobolometrie, welche den Zweck hatte, den Einfluss der Eigenschwingungen des Quecksilbers zu beseitigen, besteht darin, dass ich die störenden Eigenschwingungen dadurch auf ein Minimum zu reduzieren suchte, dass ich die Pulse nicht auf das gewöhnliche Manometer mit seiner 28 cm langen Hg-Säule wirken liess, sondern auf ein „verkürztes" Manometer, dessen gesamte Quecksilbersäule bloss 2 cm lang war (je 1 cm für jeden Schenkel), welches aber, um die erforderlichen Druckgrössen zu erhalten, beidseitig pneumatisch mit dem Optimaldruck belastet war. Die nachstehende schematische Abbildung (Fig. 3 *a* und *b*, f. S.), in welcher wiederum die graphische Vorrichtung des Quecksilbermanometers zur Vereinfachung weggelassen ist, wird die Versuchsanordnung klar machen.

Die Manschette a (Fig. 3) steht in Verbindung mit dem graphischen Manometer b, dem Gebläse c und dem „verkürzten" Manometer d. Dieses stellt ein kurzes möglichst enggebogenes Glasrohr von 0,5 cm innerem Kaliber dar, welches entsprechend dem schwarz gezeichneten Teil eine Quecksilbersäule von bloss 1+1 cm Länge enthält und in Millimeter graduiert ist. Zwischen dem aufsteigenden (rechtsseitigen) Schenkel dieses kleinen Manometers und dem übrigen manometrischen System, ist das Luftreservoir e in Form einer ca. 1 Liter fassenden Glasflasche eingeschaltet. Zunächst werden nun (Fig. 3 *a*) die Teile d und e mittelst Zuklemmens der Klemme m ausgeschaltet und dann in der gewöhnlichen Weise der Optimaldruck graphisch bestimmt, indem man mittelst des Gebläses den Druck so weit steigert, bis beim Zuklemmen des Gebläses das Quecksilber in dem graphischen Manometer b die Kurve von maximaler Höhe

1) Zeitschr. f. exp. Pathol. 1910. Bd. 7.

verzeichnet. Hierauf wird die Manschette stärker angezogen, und der Versuch unter Aufnahme einer neuen Kurve wiederholt, bis man die optimale Manschettenspannung herausgefunden hat. Dann wird die Klemme m entfernt, wobei der Druck in dem System sinkt. Hierauf wird der vorher bestimmte Optimaldruck wieder hergestellt. Das kleine Manometer bleibt dabei in Nullstellung, weil es von beiden Seiten gleich belastet ist. Werden nun bei n und o die Klemmen geschlossen und die Klemme bei m weggenommen (Anordnung von Fig. 3 *b*), so fängt das kleine Manometer an zu pulsieren. Durch den Kunstgriff dieser Anordnung erzielt man also, dass der kontinuierliche Druck (Optimaldruck) und die pulsatorischen Druckschwankungen gewissermassen voneinander getrennt werden, indem der kontinuierliche Druck zur Zeit, wo man im kleinen Manometer die Exkursionen beobachtet (Versuchsanordnung Fig. 3 *b*), nur als pneumatischer Druck und ohne entsprechende Quecksilberlast vorhanden ist[1]). Infolge davon wird die Trägheit der Vorrichtung auf ein Minimum reduziert, sodass

Fig. 3*a*.



Anfang des Versuches. Die angebrachte Klemme m bezeichnet die Stelle, wo die Schlauchleitungen abgesperrt sind.

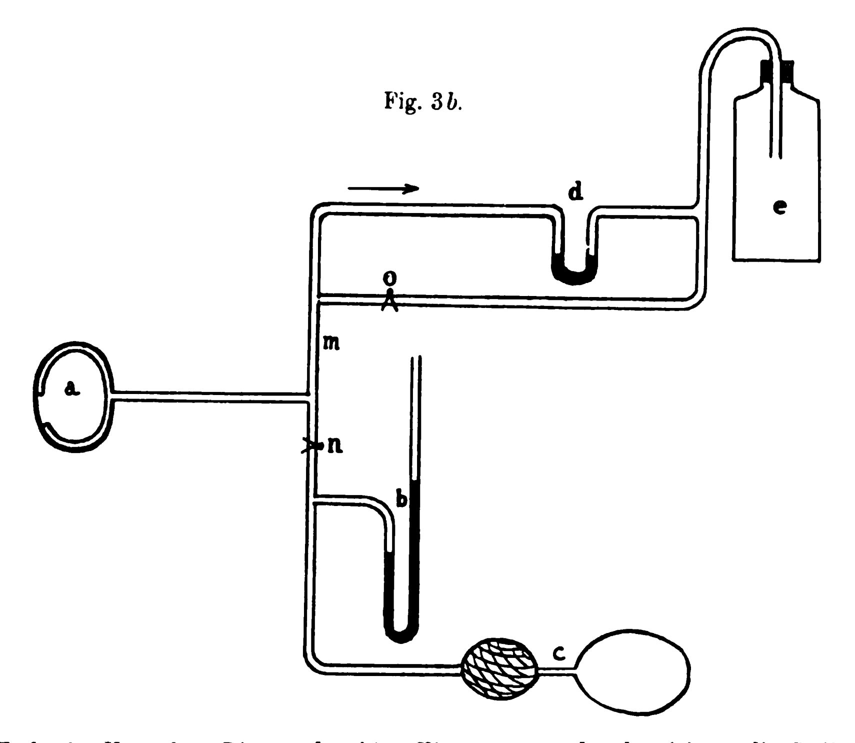
nur wenig von der Pulsenergie infolge der Nachgiebigkeit der Manschettenwand verloren geht, und ausserdem werden, was der Hauptvorteil ist, die Eigenschwingungen des Quecksilbers durch die Verkürzung der schwingenden Säule in ihrer Dauer so reduziert, dass sie keinen erheblichen Einfluss mehr auf die Grösse der Ausschläge gewinnen können. Sowohl die Berechnung, als auch die direkte Bestimmung ergeben nämlich, dass die Eigenschwingungen der kurzen Quecksilbersäule bloss eine Dauer von 0,2 Sekunden haben. Infolgedessen erfolgt selbst bei einer Pulsfrequenz von 120 der folgende Puls jeweilen zu einer Zeit, wo die kurz dauernden und sehr rasch durch

1) Wegen der Grösse des Luftraumes e wird in demselben der Druck durch die Hebung des Quecksilbers in dem kleinen Manometer d nicht in merklicher Weise gesteigert, sodass das letztere bei der Versuchsanordnung, Fig. 3*b*, betreffs der Grösse seiner Oszillationen nicht wie ein geschlossenes, sondern wie ein offenes Quecksilbermanometer funktioniert.



Reibung verschwindenden Eigenschwingungen, welche dem vorausgegangenen Puls folgen, schon abgelaufen sind, sodass das Quecksilber im Momente, wo der neue Puls eintritt, als ruhend betrachtet werden kann. Die Grösse der Exkursionen ist also bei dieser Methode wirklich ein Mass für die Pulsenergie. Ich habe bei diesem Verfahren die Grösse der Oszillation als Schattenbilder mittelst einer sehr einfachen Einrichtung photographisch aufgenommen, indem ich das Manometer d unmittelbar vor die Spalte einer photographischen Trommel setzte. Falls man nun die Erhebung des Quecksilbers im kleinen doppeltbelasteten Manometer als den Ausdruck der wirklichen Drucksteigerung, welche jeder Puls in der Manschette hervorruft, betrachten könnte, so liesse sich die Berechnung in sehr einfacher Weise nach der nämlichen Formel vornehmen, wie bei der im Folgenden zu beschreibenden definitiven Methode, wobei allerdings dann noch das Manschettenluftvolumen gemessen werden müsste. Da aber die Quecksilbersäule trotz ihrer Kürze in Anbetracht ihres erheblichen Kalibers

Fig. 3 *b*.



Ende des Versuchs. Die angebrachten Klemmen o und n bezeichnen die Stelle, wo die Schlauchleitungen abgesperrt sind.

nicht als trägheitsfrei betrachtet werden kann, und da die Exkursionen, wie die bedeutende Geschwindigkeit der Bewegung ergibt, mit erheblicher lebendiger Kraft und also wohl mit Schleuderwirkungen erfolgen, so erscheint die Annahme, dass die Exkursionen das direkte Mass der pulsatorischen Drucksteigerung sind, nicht einwandsfrei. Ein weiterer Grund, das Verfahren aufzugeben, war für mich die praktische Schwierigkeit, die darin liegt, dass sich durch das An- und Abschwellen des Arms sowie durch Temperaturschwankungen im Luftreservoir e leicht der Nullpunkt des kleinen Manometers verschiebt, was sich zwar immer wieder durch Oeffnen der Klemme o korrigieren lässt, aber doch besonders für die photographische Aufnahme sehr störend ist.

Weitere Versuche der Verbesserung der Sphygmobolometrie bezogen sich auf die Verwendung des auch von Dr. Christen in seiner Arbeit im 6. Bd. der Zeitschrift f. exp. Path. befürworteten Ventilprinzips. Ich hatte in dieser Richtung schon ganz im Anfang meiner Untersuchungen vor der Christenschen Mitteilung technisch er-



folglose Versuche angestellt. Es ist klar, dass, wenn es gelingt, ein Ventil zu konstruieren, welches sich gegenüber der pulsatorischen Bewegung des Quecksilbers nur im Sinn der Hebung des letzteren öffnet, bei der Senkung des Quecksilbers aber sich schliesst, man in der dabei resultierenden Dauerhebung des Quecksilbers ein zuverlässiges, von Eigenschwingungen nicht beeinflusstes Mass für die pulsatorische Drucksteigerung und somit eine Basis für die Berechnung der Pulsenergie erhält, etwa ähnlich, wie es mittelst der oben beschriebenen Methode des Auffangens von Einzelpulsen bezweckt wurde, nur mit dem Vorteil, dass hier die Trägheit des Quecksilbers keine so erhebliche störende Rolle mehr spielt, indem das Zustandekommen des Ueberdrucks nicht durch einen einzigen Puls, sondern schubweise durch die vereinte Tätigkeit mehrerer Pulse zustande kommt. Nach dem Erscheinen der ersten Christenschen Arbeit, welche diese Methode vom theoretischen Standpunkt aus als besonders aussichtsreich bezeichnete, nahm ich die Untersuchung mittelst der Ventilmethode wieder auf, und es gelang mir schliesslich, nach zahlreichen erfolglosen Versuchen, ein Ventil zu konstruieren, welches der schwierigen Aufgabe gewachsen war. Kugelventile und Membranventile versagten den Dienst, und erst ein Ventil, in welchem der Abschluss durch ein äusserst leicht bewegliches Metallplättchen zustande kam, erwies sich als beweglich und gleichzeitig als dicht genug, um dem Zwecke zu entsprechen. Jedoch gelang die Methode erst dann, als ich das Ventil nicht in Quecksilber, sondern in Wasser arbeiten liess, und zu diesem Zweck die Ventilvorrichtung in ein doppelt belastetes, verkürztes Manometer, wie es bei der vorhergehenden Methode besprochen wurde, einführte, das aber mit Wasser statt mit Quecksilber gefüllt war. Auf das Technische der Methode und die Art der Berechnung will ich hier nicht näher eingehen, weil ich auch diese Methode wieder verlassen habe, da sie in technischer Beziehung schon wegen der schwierigen Konstruktion der Ventile zu delikat ist, und weil sie ausserdem den Nachteil hat, dass das Ventil auch auf langsame Druckschwankungen, welche in dem System durch Volumenänderungen des Arms und durch Temperatureinflüsse zustande kommen, reagiert, wodurch der Nullpunkt verschoben und die Technik praktisch sehr erschwert wird.

Nachdem also diese Versuche, den Einfluss der Eigenschwingungen zu eliminieren, zwar teilweise Erfolg gehabt, aber doch keine wirklich praktische Methode zutage gefördert hatten, fand ich eine einwandsfreie Lösung des Problems in der Verwendung eines von Eigenschwingungen und Trägheit freien, von mir sogenannten Indexmanometers. Die hierauf beruhende Methode der Sphygmobolometrie soll nun in dem folgenden Kapitel im Zusammenhang dargestellt werden.

D. Die jetzige definitive Methode der Sphygmobolometrie unter Elimination des störenden Einflusses der Eigenschwingungen und der Trägheit des Quecksilbers.

Wie wir sahen, sind die Schwierigkeiten, welche aus den Eigenschwingungen und der Trägheit des Quecksilbers bei der Sphygmobolometrie resultieren, nicht leicht in einer für die Praxis völlig befriedigenden Weise zu beseitigen und ich kam deshalb schliesslich auf die Idee, mit einer von mir als Indexmanometer bezeichneten Vorrichtung zu arbeiten, welche gar keine Eigenschwingungen und nur unmerkliche Trägheit besitzt. Von dem in dem Vorhergehenden beschriebenen verkürzten Quecksilbermanometer, in welchem die Trägheit und der Einfluss der Eigenschwin-




Digitized by Google

gungen schon erheblich reduziert war, bis zu der Verwendung des trägheitsfreien Indexmanometers war ja eigentlich nur ein Schritt. Als Indexmanometer bezeichne ich ein geschlossenes Luftmanometer, in welchem die eingeschlossene Luft nach dem Mariotteschen Gesetz als Feder wirkt, in welchem aber die Absperrung der Luft nicht durch eine schwere zweischenklige Flüssigkeitssäule wie in den gewöhnlichen geschlossenen Manometern, sondern bloss durch einen kurzen Flüssigkeitsindex bewirkt wird, der praktisch als schwerelos betrachtet werden kann, besonders wenn man das Instrument horizontal legt, und welcher auch keine nennenswerte Trägheit besitzt. Ein solches Manometer wurde schon früher, allerdings bloss zu Druckmessungen, von Oliver verwendet. Verbindet man eine solche Vorrichtung mit der pneumatischen Manschette und steigert den Druck in dem System, so kommen, sobald ein gewisser Druck erreicht ist, rhythmische Exkursionen des Flüssigkeitsindex zustande, welche, gerade wie die Oszillationen des Quecksilbermanometers, bei weiterer Steigerung des Druckes bis zu derjenigen Höhe, welche wir früher als Optimaldruck bezeichnet haben, ihr Maximum erreichen und dann bei weiterer Drucksteigerung wieder abnehmen. Hier hat man nun wie erwähnt in der Tat den Vorteil, dass ein solcher Apparat praktisch frei von Eigenschwingungen ist, denn, falls Eigenschwingungen in dem durch den Index abgeschlossenen Luftraum zustande kommen sollten, so müssten diese von der Frequenzordnung der Schallschwingungen sein, und könnten somit die Exkursion des Index nicht beeinflussen. Ausserdem ist ein solches Instrument praktisch auch frei von Trägheit, namentlich wenn man als Index nicht Quecksilber, sondern eine leichtere Flüssigkeit, z. B. Spiritus, wählt. Daraus ist zu schliessen, dass die unter den angeführten Versuchsbedingungen beobachteten rhythmischen Exkursionen des Index genau und unverfälscht die Druckschwankungen angeben, welche die Manschettenluft durch die Wirkung der Brachialispulse erfährt. Wir werden im Folgenden sehen, dass, wenn man gleichzeitig den Luftgehalt des pneumatischen Systems misst, aus der Grösse der Druckschwankungen sich leicht die vom Puls geleistete Arbeit in absolutem Masse berechnen lässt.

Die Ablesung der Indexexkursionen ist bei dieser Methode nicht graphisch, sondern direkt visuell. Es könnte nämlich für die Registrierung der Ausschläge nur eine photographische Methode in Betracht kommen, und abgesehen von deren Umständlichkeit könnte doch die Bestimmung des zugehörigen Manschettenluftvolumens, die wir für die Berechnung brauchen, nicht leicht auf graphischem Wege geschehen. Immerhin habe ich die Frage einer rein graphischen Lösung der Aufgabe nicht aus dem Auge gelassen. Man könnte ja daran denken, statt des Indexmanometers zu diesem Zweck sich eines Metallmanometers zu bedienen, wie es v. Recklinghausen und Jaquet zur Druckmessung benutzen, die Ausschläge eines solchen Instrumentes liessen sich leicht graphisch notieren, und



es ist sehr wohl möglich, dass andere dieses Verfahren empfehlen werden; aber auch diese Instrumente sind, ähnlich wie die Hg-Manometer, nicht frei von störender Eigenschwingung, und, abgesehen von der Unannehmlichkeit, die daraus erwächst, dass die Graduierung aller Metallmanometer ihre Richtigkeit allmählich einbüsst, so dass Nachaichungen erforderlich sind, macht ausserdem die Trägheit dieser Instrumente ihre Verwendung für die graphische Notierung der Ausschläge sehr unsicher, da die Trägheit infolge der starken Hebelvergrösserungen und Geschwindigkeiten die Ausschläge so stark beeinflusst, dass die absoluten Druckwerte, welche auf dem Instrumente angegeben sind und welche für langsame Druckschwankungen gelten, für rasche Exkursionen nicht zutreffen. Geringe Druckschwankungen werden an solchen Instrumenten infolge der Trägheit zu klein, grosse durch Schleuderwirkung zu gross wiedergegeben. Ausserdem ist aber kein Zweifel, dass die Trägheit der Metallmanometer auch den Einfluss der Zelerität und Tardität eines Pulses in ungebührlicher Weise und in ähnlichem Sinne zur Geltung kommen lässt, wie die oben geschilderte Aufnahme von Einzelpulsen mittels des Quecksilberbolometers. Ich halte deshalb die Anwendung dieser Metallmanometer für meine Zwecke für unbrauchbar.

Weil nun geschlossenen Luftmanometer bekanntlich mit der Aussentemperatur ihren Nullpunkt verändern, so habe ich es im Interesse der Genauigkeit der Bestimmungen vorgezogen, das Indexmanometer nicht absolut nach Druckwerten zu aichen, sondern es bloss linear nach Millimetern zu graduieren und den Druckwert der Ausschläge bei jeder Bestimmung an der Hand des mit dem Indexmanometer zusammengespannten graphischen Quecksilbermanometers zu aichen. Ausser zu dieser Aichung dient dann bei dieser neuen Methode das Quecksilbermanometer mit seiner graphischen Vorrichtung unter Aufnahme von Kurven nur zur Bestimmung der optimalen Manschettenapplikation und des Optimaldruckes.

Da, wie schon oben angedeutet wurde, und wie ich später des genaueren erörtern werde, die Berechnung der Pulsarbeit unter Berücksichtigung des in dem pneumatischen System enthaltenen Luftvolumens zu geschehen hat, so ist der Apparat ausserdem auch noch mit einer Vorrichtung verbunden, welche den Luftgehalt der Manschette unmittelbar nach der Ablesung der Druckschwankungen zu bestimmen gestattet.

Die Figur 4 (vgl. vorhergehendes Blatt) erläutert schematisch die Zusammensetzung der neuen Vorrichtung. Sie besteht aus:

1. der Manschette a,
2. dem Gebläse b,
3. dem Hg-Manometer (c) mit graphischer Registriervorrichtung, welch letztere in der Figur weggelassen ist,
4. einem geschlossenen horizontal liegenden Indexmanometer d,
5. einer Vorrichtung e e^1 zur Messung der Manschettenluft,
6. eines Luftreservoirs g von 100 ccm Inhalt.



Die einzelnen Teile sind durch engkalibrigen und dickwandigen Schlauch aus bestem Patentgummi (Kaliber $1^1/_2$, Wandstärke $1^1/_2$ mm) miteinander verbunden. Die in der Figur angedeuteten Quetschhähne haben die bekannte amerikanische Klemmenform (vergl. Katalog Desaga), so dass sie frei abnehmbar und ansteckbar sind. Es erleichtert dies das Manipulieren mit dem Apparat in hohem Grade.

Das Prinzip der neuen Methode ist nun folgendes:

Nachdem zunächst die Manschette in der Weise, wie es auf Seite 8 u. f. beschrieben wurde, an der Hand von Kurvenaufnahmen mittels des graphischen Quecksilbermanometers optimal appliziert und der Optimaldruck bestimmt worden ist, wird das Quecksilbermanometer ausgeschaltet, dafür das Indexmanometer mit der Manschette in Kommunikation gesetzt, und nun bei Optimaldruck die Grösse der Indexausschläge bestimmt, und dann nach Absperrung der Manschette diese Grösse mittels des Quecksilbermanometers auf Quecksilberdruck geaicht. Es wird dann mittels der Vorrichtung e e^1 der Luftgehalt der Manschette bei Optimaldruck in der nachher zu erörternden Weise bestimmt. Wie ich nachher zeigen werde, erhält man dann den Arbeitswert des Pulses aus dem Druckausschlag und dem Manschettenluftvolumen in absolutem Mass bzw. in Grammzentimetern nach der einfachen Formel:

$$A = V \,.\, \triangle\, 13{,}6 \text{ Grammzentimeter,}$$

worin V das in ccm ausgedrückte Volumen der pulsierenden Luft, $\triangle$ die am Indexmanometer abgelesene in cmHg ausgedrückte pulsatorische Druckschwankung und 13,6 das spezifische Gewicht des Quecksilbers ist.

Bei der neuen Methode dient also, wie schon früher erwähnt, das Quecksilbermanometer nur zum Ausprobieren der optimalen Manschettenapplikation und zur Aichung des Indexmanometers.

Bevor ich nun näher auf die Theorie und Praxis der Methode eingehe, ist es wünschenswert, die einzelnen Teile des Apparates kurz zu beschreiben, so weit dies erforderlich ist:

1. Die Manschette (a Fig. 4) besteht aus dem auf Seite 9 beschriebenen rechteckigen flachen Gummisack und der ebenfalls auf Seite 9 besprochenen graduierten Stahlhülle.

2. Das Gummigebläse (b Fig. 4) zeigt keine Besonderheiten, ausser, dass es an einem T-Stück einen seitlichen Ausflussschlauch f mit Quetschahn f^1 trägt, welcher zur Druckherabsetzung im pneumatischen System dient.

3. Das graphische Quecksilbermanometer, welches in Fig. 5 (vgl. S. 19) im Detail abgebildet ist, hat gegenüber der früheren Einrichtung nur wenige Modifikationen erfahren. Es ist folgendermassen eingerichtet: **a b** ist ein zweischenkliges Hg-Manometer, bis zu dem in der Figur sichtbaren Nullpunkt mit sehr reinem Quecksilber gefüllt. Die Um-



biegungsstelle der Manometerschenkel ist hinter der Schreibfläche des Manometers verborgen. ac Schnabel des Manometers zur Verbindung desselben mit dem übrigen pneumatischen System. d e Schwimmer und Schwimmerdraht, auf welchem oben der Kork d steckt. f Glaskappe zur Führung des Schwimmerdrahtes, auf dem Manometerrohr aufgeschliffen und abnehmbar. gh Seidenfaden zur Uebertragung der Schwimmerbewegungen auf den Schreibstift ik, welcher aus einem rechtwinklig gebogenen, zugespitzten Stahldraht besteht, der an der Umbiegungsstelle mit einem Bleikügelchen belastet ist. Der Faden ist in einem horizontalen Schlitz des Korkes d verschiebbar befestigt und wird in den Einschnitt einer Metallöse l geführt, welche mit der Stange m gelenkig verbunden und in allen Richtungen verschieblich ist. Diese Führungsöse dient dazu, den Schreibstift jeweilig an die richtige Stelle zu verschieben, die Reibung zwischen dem Schreibstift und dem berussten Papier zu regulieren und ausserdem (vermittels der vertikalen Verschiebung) die Schwerpunktsverhältnisse des aus Schwimmer, Schwimmerdraht und Schreibstift bestehenden Systems so zu korrigieren, dass die Bewegungen des Schreibstiftes möglichst vertikal und ohne Pendelbewegungen geschehen. no ist das berusste Papier. Dasselbe wird auf metallener Unterlage in der Schlittenvorrichtung pqrs mittels eines um das Scharnier rs aufklappbaren Rahmens befestigt. t ist die Klinke zum Verschluss des Rahmens, u die Kurbel, mittels welcher die Schlittenvorrichtung in horizontaler Richtung verschoben werden kann.

4. Das Indexmanometer (Fig. 6, I u. II) besteht aus einem 25 cm langen dickwandigen Glasrohr (Thermometerkapillare) a b von 2 mm innerem Durchmesser, welches an dem geschlossenen Ende in eine kuglige Erweiterung b übergeht und am offenen Ende a eine rechtwinklig abgebogene zylindrische Erweiterung a trägt. Der Teil a dient einerseits zur Verbindung des Instruments mit dem pneumatischen System des Sphygmobolometers, andererseits als Reservoir zum Einfüllen der Indexflüssigkeit. Bevor auf das Manometer Druck einwirkt, steht die geringe eingefüllte Flüssigkeitsmenge wie in Fig. 6 I, sobald von a aus Druck einwirkt, schiebt sich dagegen die Flüssigkeit in Form eines linearen Index in den kapillaren Teil der Röhre vor, wie in Fig. 6 II. Für die Druckablesung kommt das rechtsseitige Ende des Index in Betracht. Die Verbindung des Indexmanometers mit dem übrigen Instrumentarium ist aus Fig. 4 d ersichtlich. Die Röhre des Indexmanometers ist auf einem eine Millimeterskala tragenden Brettchen so befestigt, dass, wenn man das Instrument auf den Tisch

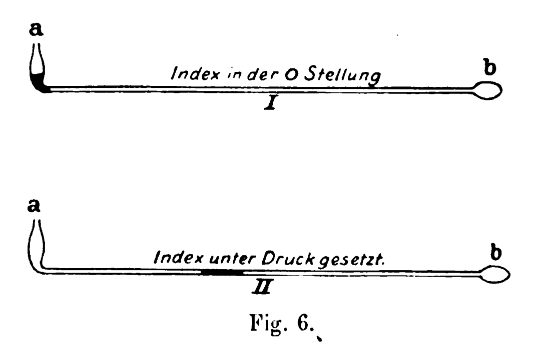


Fig. 6.



legt, der umgebogene Teil nach oben sieht. Die Dimensionen des Instrumentes sind so gewählt, dass das rechtsseitige Ende der Skala ungefähr einem Quecksilberdruck von 25 cm entspricht.

Nun noch einige Worte über die Wahl der Indexflüssigkeit. Das Nächstliegende wäre natürlich die Verwendung eines Quecksilberindex, da ein solcher den Vorteil hat, beim Vorrücken, weil er das Glas nicht benetzt, seine Länge zu behalten und ausserdem gegen Verdunstung geschützt ist. Es zeigte sich jedoch, wenn ich mittels eines Gabelrohres einen und denselben Puls auf zwei genau gleich dimensionierte Indexmanometer wirken liess, von denen das eine einen Quecksilberindex, das andere einen Spiritus- oder Wasserindex enthielt, dass die Ausschläge des Quecksilberindex wesentlich geringer ausfielen, als diejenigen des Wasser- oder Spiritusindex. Es kann dies weder an der Reibung zwischen Glas und Quecksilber noch an der Trägheit resp. dem hohen spezifischen Gewicht oder der Masse des Quecksilbers liegen, da, falls man den Index nur kurz wählt, sowohl die Reibung als die Masse auch bei der Verwendung des Quecksilbers gegenüber den in Betracht kommenden Energiegrössen ganz minimal ist. Vielmehr muss die geringere Empfindlichkeit eines Hg-Index an der starken Oberflächenspannung dieses Metalls liegen. Es wird dies auch bewiesen durch die Tatsache, dass man bei den Exkursionen des Hg-Index sehr deutlich ausgiebige Meniskusdeformierungen erkennen kann. Offenbar absorbieren diese Meniskusdeformationen einen merklichen Teil der Bewegungsenergie, bzw. des durch jeden Puls bedingten Druckzuwachses im Indexmanometer. Aus diesem Grunde wurde von der Verwendung des Quecksilbers als Index abgesehen und ein Spiritusindex gewählt. Es könnte natürlich auch destilliertes Wasser Verwendung finden. Der Spiritus hat aber den Vorteil, dass er zu keinen Bakterienvegetationen Anlass gibt und dass, falls durch ungeschicktes Manipulieren etwas davon in die Schlauchleitung kommt, die Flüssigkeit rasch wegtrocknet. Um den Index deutlicher wahrnehmbar zu machen, kann man den Spiritus mit einer Anilinfarbe färben.

Ueber die technische Handhabung und Instandsetzung des Indexmanometers ist folgendes zu sagen: Die Füllung des Indexmanometers geschieht einfach in der Weise, dass man mittels einer mit der Kanüle armierten Pravazschen Spritze oder mit einer feinausgezogenen Pipette einige Tropfen Spiritus bei a einfliessen lässt, während das Instrument in seiner normalen Lage, d. h. mit senkrecht stehendem Reservoir a horizontal auf dem Tisch liegt. Es stellt sich dann die Flüssigkeit von selbst in der Weise ein, wie es Fig. 6 I darstellt. Das in den kapillaren Teil der Röhre ragende rechtsseitige Ende der Flüssigkeit stellt dann den Nullpunkt des Druckes dar. Wenn während der Beobachtung die Temperatur der Kugel b sich verändert, so erhalten allerdings dadurch die abgelesenen Teilstriche einen anderen Druckwert, indem sich der Nullpunkt verschiebt, allein es resultieren daraus keine Fehler, da man, wie wir sehen werden, das Instrument jedesmal in unmittelbarem

Anschluss an die Ablesung mittels des Hg-Manometers aicht. Ausserdem kann man immer wieder den früheren Nullpunkt herstellen, wenn man durch sich folgende Kompressionen des Gebläses den Index mittelst rascher Exkursionen zur vollständigen Auflösung bringt, so dass sich der Spiritus als dünne Schicht an der Wand der Kapillare ansetzt und dann, nachdem man die Ausflussmündung f′ (Fig. 4) geöffnet und den Druck im System dadurch auf Null gebracht hat, das Instrument sofort vertikal stellt, so dass der Spiritus der Wand entlang in das Reservoir a zurückfliesst. Sobald man dann das Manometer nach dem vollständigen Zurückfliessen des Spiritus wieder horizontal auf den Tisch legt, stellt sich der Nullpunkt wieder her wie in Fig. 6 I. Bedingung für die Richtigkeit dieser Neueinstellung ist es natürlich, dass im Moment, wo man das Instrument aus der vertikalen in die horizontale Stellung zurückbringt, der Druck im System wirklich gleich Null ist, was man durch das Oeffnen der Ausflussöffnung f′ erreicht und mittels des Quecksilbermanometers erkennen kann.

Eine besondere Erwähnung bedürfen hier noch die bei der Behandlung des Instrumentes wichtigen Kunstgriffe, deren man sich bedient, um zu verhindern, dass bei raschen Druckschwankungen im System der Index infolge der Adhäsion des Spiritus am Glase in mehrere Abteilungen zersplittert und, falls dies dennoch geschehen ist, den einheitlichen Index wieder herzustellen. Um eine solche Zersplitterung zu verhindern, muss man darauf achten, dass alle Druckschwankungen im System nur langsam geschehen. Man erzielt dies am sichersten, indem man erstens das Gebläse langsam und vorsichtig handhabt und ausserdem, da auch durch das Oeffnen und Schliessen der Klemmen plötzliche Druckschwankungen eintreten können, auch dadurch, dass man vor dem Schliessen der Klemmen zunächst den betreffenden Schlauch allmählich zwischen den Fingern komprimiert, während man umgekehrt beim Oeffnen der Klemmen vor der Wegnahme derselben den betreffenden Schlauch komprimiert und dann erst allmählich wiederum zwischen zwei Fingern die Kommunikation herstellt. Man benützt also, kurz gesagt, die Klemmen nur für die Wahrung des Dauerzustandes, bedient sich dagegen für den Wechsel der Kommunikationen des viel feineren Hilfsmittels der Finger. Trotz dieser Vorsicht kann es jedoch, besonders bei ungenügender Uebung, vorkommen, dass sich der Index infolge zu rascher Druckschwankungen in mehrere Teile zersplittert. Die Wiederherstellung kann aber dann immer wieder leicht in der Weise geschehen, dass man den zersplitterten Index durch Stösse auf das Gebläse, ähnlich wie es oben für die Wiederherstellung des Nullpunktes angegeben wurde, rasche Exkursionen machen lässt, wobei er sich völlig auflöst, so dass der Spiritus in Form einer die Wand der Kapillare bedeckenden Schicht in das Reservoir zurückfliesst, wenn man das Manometer aufrecht stellt und gleichzeitig die Klemme f′ wegnimmt, so dass der Druck im System auf Null sinkt. Man hält das Manometer so lange aufrecht, bis sich aller Spiritus in



dem Teil a angesammelt hat. Sobald man dann das Manometer wieder in die horizontale Lage auf den Tisch legt, ist der Zustand der Fig. 6 I wiederhergestellt. Es muss aber auch hier darauf geachtet werden, dass im Moment, wo man die Nullage des Index wieder herstellt, der Druck im System wirklich auf Null steht, was dadurch erzielt wird, dass man, wie schon erwähnt, vor dem Zurückfliessen des Spiritus die Klemme f′ öffnet, so dass die Luft entweicht. Dass wirklich Nulldruck resp. Atmosphärendruck vorhanden ist, kann man dabei mittels des Quecksilbermanometers erkennen.

Im allgemeinen wurde die Menge Spiritus so gewählt, dass der Index im kapillaren Teil des Rohres eine Länge von zirka 5 cm einnimmt. Zu klein darf die Spiritusmenge nicht sein, da sonst der Index bei seinem Vorrücken durch die Wandbenetzung allmählich aufgebraucht wird. Eine gewisse Länge des Index ist auch deshalb wünschenswert, weil bei der Verwendung eines zu kurzen Index während der Ablesung der Exkursionen die beiden Enden des Index die nämliche Stelle der Skala passieren, was auf das Auge verwirrend wirkt. Wie in dem Folgenden angeführt werden wird, hat die Flüssigkeitsmenge, die zur Herstellung des Index verwendet wird, resp. die Länge des Index auf die Grösse der Exkursionen keinen Einfluss. Ich bemerke ausserdem, dass die Resultate auch nicht beeinflusst werden, wenn man statt eines beidseitig begrenzten Index so viel Flüssigkeit verwendet, dass im Reservoir ein Ueberschuss bleibt, so dass sich die Flüssigkeitssäule wie in einem Thermometer ununterbrochen von dem Reservoir bis in graduierte Röhre hinein erstreckt.

Prüfung des Indexmanometers. Eine wichtige Frage war die, ob bei dem geschlossenen Indexmanometer nicht Kapillarität und Trägheit eine störende Rolle spielen. Um diese Frage zu prüfen, untersuchte ich ein und denselben Puls mit drei verschiedenen Indexmanometern von 1, 2 und 3 mm innerem Kaliber, bei welchen durch geeignete Grösse des Luftreservoirs b (Fig. 6, S. 22) die Raumverhältnisse der drei Manometer so abgepasst waren, dass bei gleichem Druck die Indices in allen 3 Instrumenten gleich weit von dem Nullpunkt abstanden und bei langsamer Drucksteigerung sich auch für jeden Druckzuwachs um gleich viel Millimeter verschoben. Das Verhältnis zwischen dem Querschnitt des kapillaren Teils und dem Rauminhalt des Gefässes b (Fig. 6) war mit anderen Worten in allen 3 Manometern gleich. Ich verband dann jeweilen zwei dieser Manometer gleichzeitig mittels eines Gabelrohrs mit der am Menschen applizierten Manschette und setzte sie bei abgeklemmtem Gebläse unter Druck, so dass sie gleichzeitig pulsierten. Es ergab sich dabei, dass das Kaliber keinen Einfluss auf die Grösse der Ausschläge hatte. Denn die verschieden kalibrierten Indexmanometer gaben genau gleich grosse Ausschläge. Durch ähnliche Versuche konnte ich auch zeigen, dass die Länge des Index bzw. die Menge der als Index verwendeten Flüssigkeit keine Rolle bei der Grösse der Exkursionen spielt. Aus all dem geht hervor, dass weder die Kapillaritätserscheinungen, noch auch die Trägheit des



Index die Resultate trübt, und dass das Indexmanometer auch schnelle Druckschwankungen richtig wiedergibt. Mit dem Wegfall des Einflusses der Trägheit und bei dem Fehlen der Eigenschwingungen waren also durch die Verwendung des Indexmanometers alle die Nachteile, welche dem ursprünglichen Hg-Bolometer anhafteten, definitiv beseitigt. Gleichzeitig ergab sich aus den erwähnten Versuchen auch, dass das Kaliber des Indexmanometers für die Bestimmung nicht in Betracht kommt. Praktisch wurde als Normalkaliber 2 mm gewählt, weil bei einer solchen erheblichen Weite sich die Manipulationen, besonders diejenigen zur Wiederherstellung des Index am bequemsten gestalteten und ausserdem der Index sich nicht so leicht zersplitterte.

Ich habe das Indexmanometer auf seine praktische Trägheitsfreiheit auch durch folgenden Versuch geprüft. Ich legte die Manschette statt um den Oberarm um einen Holzzylinder von entsprechendem Durchmesser, verband den seitlichen Schlauch f (Fig. 4) mit einer Pravazschen Spritze mit zurückgezogenem Stempel, setzte das System unter einen Druck von 10 cm Hg (wie er bei der Sphygmobolometrie als Optimaldruck häufig zur Verwendung kommt) und erteilte nun dem Index durch Vorschieben des Spritzenstempels einen Ausschlag. Es ergab sich bei diesen Versuchen, dass es für die Grösse des Ausschlages vollkommen gleichgiltig war, ob ich den Spritzenstempel rasch oder langsam vorschob, womit der sichere Beweis erbracht ist, dass die Trägheit des Index vernachlässigt werden kann. Ausserdem ist damit auch die wichtige Tatsache festgestellt, dass mittels dieses trägheitsfreien Instrumentes die Energie eines Pulsus celer ebenso gut bestimmt werden kann, wie die eines Pulsus tardus. Zur Begründung dieser Schlussfolgerung ist daran zu erinnern, dass der Energiegewinn, welchen die Manschettenluft durch das Vorschieben des Stempels erhält, durchaus nur von dem Volumen der mittels der Spritze eingepressten Luft, nicht aber von der Raschheit des Vorschiebens des Stempels abhängig ist. Wenn man trotzdem natürlich zum raschen Vorschieben des Stempels weit mehr Muskelkraft braucht als zum langsamen Vorschieben, so beruht dies darauf, dass die Reibung des Spritzenstempels, welche dem Quadrat der Geschwindigkeit proportional ist, den Mehrbetrag an Energie beim raschen Vorschieben aufzehrt.

Diese Versuche zeigen also deutlich, was für ein vorzügliches Instrument das Indexmanometer für alle energetischen Untersuchungen ist. Ausserdem diente der zuletzt erwähnte Versuch dazu, die auf Seite 48ff aufgestellte Berechnung des Volumens der gestauten und ungestauten Pulswelle experimentell zu bestätigen.

5. Die Vorrichtung ee' Fig. 4 zur Messung der Manschettenluft besteht aus zwei zylindrischen Glasgefässen von je 250 ccm Inhalt, von denen das eine e von 5 zu 5 ccm graduiert und mit dem pneumatischen System direkt durch einen Schlauch verbunden ist, während das andere e', wie es die Figur zeigt, wieder mit e durch einen Schlauch kommuniziert.



Der die beiden Gefässe verbindende Schlauch trägt die Klemme e''. Die Gefässe e und e' sind an der Innenseite des Deckels des Kastens, in welchem die Zubehörden des sphygmobolometrischen Apparates untergebracht sind, und welcher gleichzeitig als Stativ dient, in Federklemmen befestigt und lassen sich in der gewünschten Höhe feststellen. Das Gefäss e ist vollständig mit Wasser gefüllt. Die Messung der Manschettenluft geschieht nun in der Weise, dass man, während im pneumatischen System der Optimaldruck herrscht, die Klemme e'' öffnet, so dass die Manschettenluft in e einströmt, wobei durch den Ueberdruck ein Teil des Wassers nach e' verdrängt wird. Man senkt dann das Gefäss e' so weit, dass in beiden Gefässen das Wasserniveau gleich hoch steht, wodurch der Atmosphärendruck hergestellt wird, und schliesst dann die Klemme e'' wieder. Man kann nun an der Skala des Gefässes e das Volumen der eingedrungenen Luft ablesen. Für die Verwertung des gefundenen Volumens zur Berechnung des Arbeitswertes des Pulses muss im allgemeinen dieses Volumen noch auf den Optimaldruck reduziert werden. Es geschieht dies nach dem Mariotteschen Gesetz mittels der Formel:

$$V = V' \frac{B}{B + O}$$

In dieser Formel ist V' das bei Atmosphärendruck abgelesene, V das auf Optimaldruck reduzierte Luftvolumen in Kubikzentimetern, B der zur Zeit der Bestimmung herrschende (oder statt dessen — mit genügender Annäherung — der an dem Ort der Bestimmung geltende mittlere) Barometerstand und O der Optimaldruck, beide in cm Hg ausgedrückt. Zu dem so gefundenen Volumen muss nun für genaue Messungen eigentlich noch der Inhalt des übrigen pneumatischen Systems, so weit es bei der Ablesung der Ausschläge in Betracht kommt (der Schläuche und des Indexmanometers) hinzuaddiert werden. Dieser Inhalt kann durch Aichung mittels Quecksilbers ein für alle Mal bestimmt werden. Er beträgt jedoch für mein Instrument bloss 7 ccm und kann deshalb im allgemeinen in Anbetracht des grossen übrigen pulsierenden Luftvolumens vernachlässigt werden.

Die Vorrichtung ee' dient ausser zur Messung der Manschettenluft auch für die Einschaltung weiterer Luftvolumina in das System, welche, wie später erwähnt werden soll, für die korrekte Ausführung der Bestimmungen erforderlich ist. Zu diesem Zweck lässt man einfach nach Oeffnung der Klemme e'' unter Druckgebung mittelst des Gebläses weitere Luftmengen unter Wasserverdrängung in e einströmen und schliesst dann die Klemme e'', sobald der gewünschte Luftraum erreicht ist. Für diese hinzugefügte Luftmenge ist eine Umrechnung auf Optimaldruck natürlich nicht erforderlich, da hier der Raum das Gegebene ist und sich dieser durch den Druck nicht verändert.

6. Das Luftreservoir (g Fig. 4) besteht aus einem weiten, 100 ccm fassenden Glasrohr, das auf der einen Seite verschlossen, auf der anderen



Seite in ein engeres Ansatzstück ausgezogen ist, welches durch einen Schlauch in das übrige pneumatische System mündet. Eine Klemme g' gestattet, momentan diesen Luftraum mit dem pneumatischen System in Verbindung zu setzen oder ihn auszuschalten. Diese Vorrichtung hat den Zweck, die gefundenen Ausschläge des Indexmanometers durch plötzliche Veränderung des pulsierenden Luftvolumens darauf zu prüfen, ob für sie das Gesetz der umgekehrten Proportionalität der Ausschläge und des Luftvolumens bzw. die Arbeitsformel auf S. 31 gilt, d. h. ob das pulsierende Luftvolumen genügend gross ist, um jene Formel anzuwenden. Näheres hierüber später.

Berechnung der Arbeitswerte des Pulses mittels der neuen Einrichtung.

Durch die in dem Vorhergehenden geschilderten Neuerungen: Optimale Applikation einer mit unnachgiebiger Metallhülle umgebenen Manschette, einwandfreie, durch Trägheit und Eigenschwingungen unbeeinflusste Messung der pulsatorischen Druckschwankungen der Manschettenluft mittels des geschlossenen Indexmanometers und Messung des zur Zeit der Bestimmung in der Manschette enthaltenen Luftvolumens, sind alle Daten eruierbar, welche erforderlich sind zu einer einwandfreien Berechnung des Arbeitswertes der Brachialispulswelle bzw. desjenigen Teiles derselben, welcher der Beobachtung zugänglich ist, nach Abzug der unvermeidlichen Verluste infolge der Reflexion eines Teiles der Energie an der Manschette und des Durchpassierens eines anderen Teils durch dieselbe hindurch.

Es handelt sich unter Zugrundelegung der genannten Daten um die auch sonst in der Aeromechanik eine Rolle spielende Aufgabe, die Arbeit zu berechnen, welche erforderlich ist, um in einem gegebenen Gasvolumen eine Druckerhöhung um einen bestimmten Betrag hervorzurufen. Denn unter der Voraussetzung, dass kein Quecksilber in Schwingungen versetzt werden muss (tatsächlich ist zur Zeit der Ablesung das Quecksilbermanometer bei der neuen Methode ausgeschaltet) und dass dank der optimalen Applikation und unnachgiebigen Hülle der Manschette auch durch pulsatorische Dehnung der Manschettenwand keine wesentliche Energieverluste stattfinden, erschöpft sich die gesamte Energieleistung des Pulses in dieser kompressorischen Leistung. Ich finde über die Berechnung dieser Kompressionsarbeit in dem bekannten Lehrbuch der Differential- und Integralrechnung von Autenheimer[1]) die Ableitung der folgenden in der Thermodynamik bekannten Formel:

$$1) \quad A = p.\ v.\ \log \text{nat} \frac{v}{v_1}$$

worin v das Anfangsvolumen des Gases vor der Kompressionswirkung,

1) Verlag von B. F. Voigt. Weimar 1895.



p der Anfangsdruck, unter welchem das Gas vor der Kompression steht, und v_1 das Endvolumen nach der Kompression bedeutet.

In Betreff der Ableitung der Formel verweise ich auf die angeführte Quelle.

Da nun, wenn ausserdem p_1 den Druck, unter welchem das Gas nach der Kompression steht, bedeutet, nach dem Mariotteschen Gesetz:

$$\frac{v}{v_1} = \frac{p_1}{p}$$

so kann man auch setzen:

$$2) \quad A = p.\ v.\ \log\ nat\ \frac{p_1}{p}$$

Nun ist aber bei dieser Formel der isothermische Zustand vorausgesetzt, d. h. angenommen, dass durch die Kompression sich das Gas nicht merklich erwärmt, oder dass die entstehende Wärme in dem Masse, als sie gebildet wird, sofort nach aussen abgegeben wird. Wenn dies nicht angenommen, sondern der adiabatische Zustand vorausgesetzt wird, in welchem eine Erwärmung des Gases effektiv zustande kommt, und keine Wärme nach aussen abgegeben wird, so gilt, weit durch die Erwärmung der Druck steigt, nach den Lehren der Thermodynamik nicht mehr das Mariottesche Gesetz, sondern das Gesetz von Poisson:

$$\frac{p_1}{p} = \left(\frac{v}{v_1}\right)^n$$

worin der Exponent n grösser als 1 und z. B. für atmosphärische Luft nach Regnault = 1,3945 ist.

Unter dieser Voraussetzung findet Autenheimer für die Kompressionsarbeit:

$$3) \quad A = \frac{pv}{n-1}\left[\left(\frac{v}{v_1}\right)^{n-1} - 1\right]$$

Dieser adiabatische Wert ist immer grösser als der isothermische Wert der Formeln 1 oder 2. In Wirklichkeit müsste für die Versuchsbedingungen der Sphygmobolometrie theoretisch jedenfalls der adiabatische Zustand, also die Formel 3 angenommen werden, weil es sich nur um sehr kurzdauernde Druckschwankungen handelt, während deren Zeitdauer eine in Betracht kommende Wärmeabgabe nicht angenommen werden kann. Es fragt sich aber doch, ob, wenn man aus praktischen Gründen dennoch die einfacheren isothermischen Formeln 1 oder 2 der Berechnung zugrunde legt, man dabei durch die Vernachlässigung der Wärmebildung einen erheblichen Fehler begeht. Dies ist nun a priori in Anbetracht der experimentell bei der Sphygmobolometrie festgestellten Kleinheit der Druckschwankungen nicht wahrscheinlich. Es lässt sich aber auch rechnerisch zeigen, dass man in der Sphygmobolometrie keinen erheb-



lichen Fehler macht, wenn man die einfacheren isothermischen Formeln benutzt. Autenheimer berechnet, dass für die sehr starke Kompression eines Luftvolumens auf die Hälfte, wie sie bei der Wirkung des Pulses auf die Manschette natürlich niemals in Betracht kommt, sich der nach der isothermischen Formel erhaltene Wert zu dem nach der adiabatischen Formel erhaltenen verhält wie 0,693 zu 0,797, also ungefähr wie 7 zu 8. Es ist dies ein verhältnismässig kleiner Unterschied, wenn man berücksichtigt, dass hier doch eine sehr erhebliche Kompression der Luft auf ihr halbes Volumen oder auf den doppelten Druck vorausgesetzt ist. Wenn man nun berücksichtigt, dass unter den Versuchsbedingungen der Sphygmobolometrie es sich um pulsatorische Drucksteigerungen von der Grössenordnung etwa eines Zwanzigstel des Initialdrucks handelt, so ist ohne weiteres ersichtlich, dass für die Sphygmobolometrie ohne erheblichen Fehler die einfachere isothermische Formel Anwendung finden kann.

Ich bin nun Herrn Dr. Christen zu Dank verpflichtet, dass er mich darauf aufmerksam gemacht hat, wie sich die Formel 2), die sich nach dem Gesagten zu der sphygmobolometrischen Berechnung eignet, noch sehr erheblich vereinfachen und ihres logarithmischen Charakters entkleiden lässt.

Man kann nämlich nach Dr. Christen in der Formel 2)

$$A = vp. \log \text{nat} \frac{p_1}{p}$$

statt $\log \text{nat} \frac{p_1}{p}$ schreiben:

$$\log \text{nat} \frac{p + (p_1 - p)}{p} = \log \text{nat} \left(1 + \frac{p_1 - p}{p}\right)$$

Dann wird

$$4) \quad A = v. p. \log \text{nat} \left(1 + \frac{p_1 - p}{p}\right)$$

Nun ist ganz allgemein $\log \text{nat} (1 + x) = x$, wenn x gegen 1 sehr klein d. h. ein kleiner echter Bruch ist.

Ich finde die Begründung dieser Annahme in der logarithmischen Reihe[1]):

$$\log \text{nat} (1 + x) = x - \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{3} - \frac{x^4}{4} \ldots .$$

Wenn nämlich in dieser Reihe x ein kleiner echter Bruch ist, so verschwinden gegenüber dem ersten Glied x alle höheren Glieder und man erhält dann:

$$\log \text{nat} (1 + x) = x.$$

1) Vgl. Todhunter, Algebra. London 1877. S. 337.

Da nun $p_1 - p$ die sphygmobolometrische Drucksteigerung bedeutet und diese gegenüber dem Initialdruck p sehr klein ist, so ist $\frac{p_1 - p}{p}$ ein sehr kleiner echter Bruch und somit können wir statt log nat $\left(1 + \frac{p_1 - p}{p}\right)$ in Formel 4 auch schreiben $\frac{p_1 - p}{p}$

Dann erhalten wir aus Gleichung 4):

$$A = v.\ p.\ \frac{p_1 - p}{p} = v\ (p_1 - p).$$

$p_1 - p$ ist aber, wie gesagt, nichts anderes als die durch den Puls in der Manschette erzeugte Druckerhöhung, die wir am Indexmanometer ablesen und als Δ bezeichnen können. Dann wird

$$5)\ A = v.\ \Delta.$$

Es handelt sich nun bloss noch um die Bestimmung der Einheiten, in welchen die Werte dieser Gleichung ausgedrückt werden müssen und in welchen dann die Arbeit A erhalten wird.

Die Formel 2) und somit auch die daraus abgeleitete Formel 5) gibt die Arbeit in Grammzentimetern, vorausgesetzt, dass, wie es der Autenheimerschen Ableitung entspricht, welche von der Vorstellung der Kompression der Luft in einem Zylinder durch einen Kolben ausgeht, der Druck pro Quadratzentimeter der Gasoberfläche in Grammen und das Volumen der Luft in Kubikzentimetern ausgedrückt ist. Falls dies nicht ohne Weiteres klar erscheint, verweise ich auf die Autenheimersche Ableitung, bei welcher es aus den Voraussetzungen hervorgeht. Da nun aber unsere sphygmobolometrisch abgelesenen Druckwerte nicht in Grammen, sondern in Höhen einer Quecksilbersäule ausgedrückt sind, so müssen wir, um die Arbeit wirklich in Grammzentimetern zu erhalten, unsere Manometerdruckwerte ebenfalls in Grammwerte pro Quadratzentimeter der Gasoberfläche umwandeln, und dann diese Werte in die Formel einführen. Dies geschieht, da für jeden Zentimeter Quecksilberdruck entsprechend dem spezifischen Gewicht des Hg auf jedem Quadratzentimeter der Luftoberfläche in der Manschette ein Druck von 13,6 Gramm lastet, dadurch, dass wir die in Zentimetern ausgedrückte Druckschwankung noch mit 13,6 multiplizieren. Mit anderen Worten, wir müssen, um die sphygmobolometrische Arbeit in Grammzentimetern zu erhalten, die rechte Seite der Formel 5 noch mit dem spezifischen Gewicht des Quecksilbers multiplizieren und dabei natürlich die Druckschwankung nicht etwa in Millimetern Hg, sondern in Zentimetern Hg ausdrücken. Somit erhalten wir als endgültige, praktisch leicht verwendbare Formel:

6) $A = V.\ \Delta\ 13{,}6$ Grammzentimeter, worin V das in Kubikzentimetern ausgedrückte und nach S. 27 auf Optimaldruck reduzierte Manschettenluftvolumen, Δ die in Zentimetern Hg ausgedrückte pulsatorische



Druckschwankung, und 13,6 das spezifische Gewicht des Quecksilbers ist.

Man hat mir gegen diese Formel eingewendet, dass dieselbe deshalb nicht richtig sein könne, weil man niemals durch Multiplikation eines Gasvolumens mit einem Druck einen absoluten Arbeitswert erhalte, indem eine Arbeit sich stets darstelle als das Produkt aus einer Kraft bezw. einem Gewicht in einen Weg, wobei die Kraft oder das Gewicht den Intensitätsfaktor, der Weg den für jede Energiegrösse ebenso wesentlichen Extensitätsfaktor darstelle. Es fehle also in meiner Formel der Weg bzw. die Extensitätsgrösse. Dies ist aber nur scheinbar der Fall und ich kann diesen Einwand nicht als richtig anerkennen. Es ist nämlich nicht zu übersehen, dass die Formel 6 nicht etwa direkt auf dem Wege physikalischer Argumentation zu stande gekommen ist, sondern wie ich gezeigt habe, durch rein rechnerische Umformung einer anderen Formel (2, S. 29), welche durchaus korrekt nach dem Grundsatz Arbeit = Kraft mal Weg gefunden wurde. Ich verweise in dieser Beziehung auf die in der Thermodynamik bekannte Ableitung, als deren Quelle ich Autenheimer zitiert habe. Nun will ich aber ausserdem darauf aufmerksam machen, dass, wenn man sich die Formel 6) richtig ansieht, sie in Wirklichkeit doch die Dimensionen einer Arbeitsformel hat. Man braucht bloss die Faktoren der rechten Seite umzustellen und die beiden Faktoren V und 13,6 zusammenzunehmen, so sieht man ein, dass das Produkt V 13,6 eine Gewichtsgrösse oder Kraftgrösse darstellt und der dritte Faktor $\triangle$, welcher linear ist, erscheint dann ohne weiteres als Weggrösse. Diese Uebereinstimmung der Dimensionen unserer Formel mit der Dimension einer Arbeitsgrösse ist eine Bestätigung der Richtigkeit derselben, ganz abgesehen davon, dass sich gegen die Richtigkeit der Christenschen Umformung der ursprünglichen Formel vom mathematischen Standpunkt aus nichts einwenden lässt.

Prüfung des praktischen Zutreffens der Berechnung. Wenn diese Berechnungsart richtig ist, so muss sich dies dadurch feststellen lassen, dass für ein und denselben Puls, wenn man den einen Faktor in der Gleichung variiert und die dadurch zustande kommende Veränderung des andern Faktors experimentell bestimmt und ebenfalls in die Gleichung einsetzt, trotzdem die Formel das nämliche Resultat gibt d. h. es müssen die Grössen V und $\triangle$ sich für einen gegebenen Puls umgekehrt proportional verhalten. Wenn man also das Luftvolumen der Manschette ändert, so muss gleichwohl auch für den dadurch veränderten Indexausschlag die Berechnung stimmen, das heisst, das Produkt aus Luftvolumen und Druckschwankung muss gleich bleiben. Ich habe nun solche Versuche ausgeführt und zwar, um ganz sicher zu sein, dass während der beiden vergleichenden Bestimmungen die Pulsenergie sich nicht verändert, ausser an dem Puls des menschlichen Oberarms auch an einem Modellapparate, der folgendermassen eingerichtet war:



Die pulsgebende Vorrichtung wird hier dargestellt durch eine zylindrische vernickelte Blechkapsel (Fig. 7), welche ungefähr die Dimensionen des von der Bolometermanschette umfassten Teils des Oberarms hat, deren Dicke also dem Oberarm und deren Länge der Breite der Manschette entspricht. Der Mantel des Blechzylinders zeigt entlang seinen beiden kreisförmigen Endkanten die den ganzen Umfang des Mantels einnehmenden Löcherreihen e und e', welche in das Innere des Zylinders führen. Der Hohlraum des Zylinders ist durch eine quere Scheidewand in der Mitte [die punktierte Kreislinie bei a] in zwei gleiche Abteilungen getrennt. In der Mitte der kreisförmigen Endflächen des Zylinders mündet auf jeder Seite in das Innere des Hohlraums je ein kurzes gekröpftes Messingrohr b und c. Diese Ansätze dienen zur Einschaltung des Zylinders in eine Schlauchleitung. Auf den beiden Seiten des Zylinders befindet sich ferner je eine durch einen Kautschukpfropfen verschliessbare Oeffnung, von welchen in der Figur bloss die eine (d) sichtbar ist. Der Zylinder ist nun ausserdem im Bereich des schraffierten Gebietes mit einem Mantel aus dünnem Gummistoff (Kofferdam, wie er von den Zahnärzten und zur Herstellung der Desmoidbeutelchen benutzt wird) überzogen. Die Löcher sind in der Figur als durch diese Gummihülle durchschimmernd gezeichnet. Der Gummimantel wird in der Weise hergestellt, dass ein passend zurechtgeschnittenes, rechteckiges Stück der Gummimembran über den Blechzylinder gelegt, dann mit den Rändern in der Längsrichtung mit einer Lösung von Kautschuk in Benzin zusammengeklebt und schliesslich parallel den Endflächen des Zylinders in mehrfachen Fadentouren über dem Zylinder kräftig festgebunden wird, wie die Figur zeigt. Damit der Gummi bei dem Bestreichen des Randes mit der Gummilösung nicht faltig wird, empfiehlt es sich, vor dem Auftragen der Gummilösung die Membran leicht und gleichmässig mit Benzin zu bestreichen, damit sie etwas quillt. Beim Zusammenkleben der Ränder ist darauf zu achten, dass die Gummilösung nur die beiden Gummiflächen miteinander verbindet, aber nicht zwischen den Metallzylinder und den Gummi eindringt, damit auf der ganzen Peripherie des Zylinders zwischen Gummi und Metall ein kapillarer Raum bleibt. Die Vorrichtung muss, ehe sie in Gebrauch genommen wird, mehrere Tage lang trocknen.

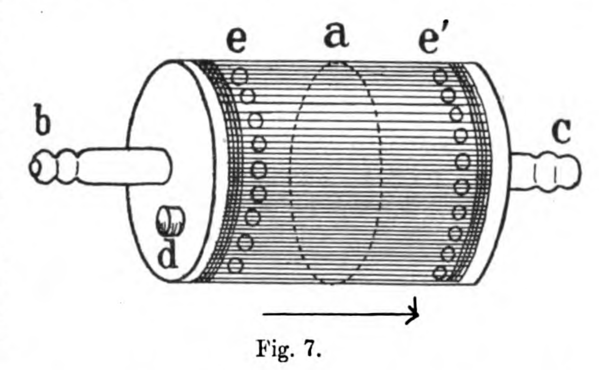


Fig. 7.

Wird nun der in der beschriebenen Weise armierte Metallzylinder mittels der beiden röhrenförmigen Ansätze b und c in eine Schlauchleitung eingeschaltet und mit einem gewissen Druck ein Wasserstrom in der Richtung des Pfeils hindurchgeschickt, so kann das Wasser von dem Einflussrohr b wegen der Scheidewand a nur dadurch in das Ausflussrohr c gelangen, dass der Wasserdruck die Gummimembran von der Metallunterlage etwas abhebt und dadurch die beiden Löcherreihen frei macht. Das Wasser fliesst dann durch die linksseitige Löcherreihe aus der linksseitigen Abteilung des Innenraumes unter die Gummihülle, von da durch die rechtsseitige Löcherreihe in die linke Hälfte des Innenraumes und weiter durch das Ausflussrohr c ab. Ist der Wasserstrom ein pulsierender, so wird sich dabei auf der ganzen Gummioberfläche der Vorrichtung eine expansive Pulsation entwickeln, die das vollkommene Analogon des Oberarmpulses darstellt, und wie dieser mittels der um den Zylinder applizierten Manschette des Sphygmobolometers aufgefangen werden kann. Damit die Pulsationen in regelmässiger Weise stattfinden, muss man, vor der Einschaltung des Zylinders in



die Strömung, denselben unter Verdrängung der Luft vollkommen mit Wasser füllen. Dies geschieht für jede der beiden Kammern getrennt, mittels der durch die Gummistöpsel verschlossenen Oeffnungen, von welchen die eine (d) in der Figur sichtbar ist. Bei diesen künstlichen Pulsen entspricht die Flüssigkeitsschicht zwischen Metallzylinder und Gummimembran dem pulsierenden, blutgefüllten Gewebe des Oberarms, die Löcherreihe auf der Zuflussseite den Arterien, die Löcherreihe auf der Abflussseite den Venen. Ich werde im Folgenden die ganze mit der Gummimembran armierte Vorrichtung als „künstlichen Oberarm" bezeichnen.

Es handelt sich nun bloss noch darum, einen pulsierenden Wasserstrom zu erhalten. Fig. 8 stellt die zu diesem Zweck erforderliche Vorrichtung schematisch dar. Ich verfuhr in der Weise, dass ich eine grosse Strohflasche a von etwa 20 Liter Inhalt als Reservoir benutzte. Dieselbe wurde in einer Höhe von ca. $1^1/_2$ m über dem Sphygmobolometer aufgestellt, wobei ein Wasserdruck entsprechend ca. 110 mm

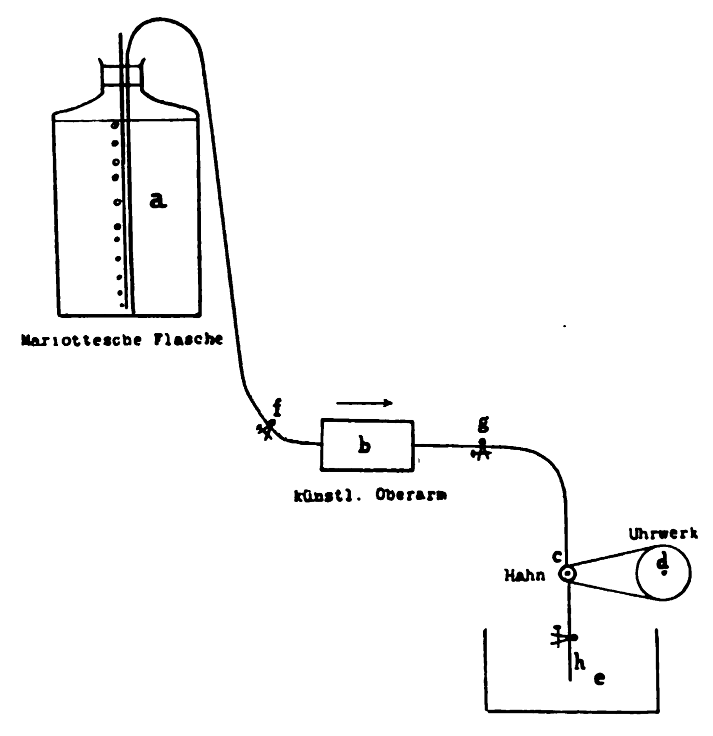


Fig. 8.

Hg in der Schlauchleitung zu stande kommt. Der Wasserstrom wurde, wie es die Figur zeigt, durch einen starken Gummischlauch vermittelst eines heberförmig gekrümmten Glasrohres, das den Korkstöpsel der Flasche durchbohrt, vom Boden der Flasche entnommen. Eine, ebenfalls durch den Kork der Flasche geführte und in der Nähe ihres Bodens mündende zweite Glasröhre, durch welche die Luft eintreten konnte, sorgte nach dem Prinzip der Mariotteschen Flasche dafür, dass der Druck trotz der allmählichen Entleerung der Flasche konstant blieb, da bekanntlich bei der Mariotteschen Flasche der Druck immer der Niveauhöhe der unteren Oeffnung des Luftzuführungsrohres entspricht. In diese Wasserleitung wurde der oben beschriebene künstliche Oberarm b Fig. 8 mit der Sphygmobolometermanschette armiert eingeschaltet. Die unter konstantem Druck erfolgende Wasserströmung wurde nun dadurch in einen pulsierenden Strom verwandelt, dass unterhalb des „künstlichen Oberarms" in die Röhrenleitung ein durch ein Uhrwerk d (Fig. 8) in Rotation versetzter Messinghahn c eingeschaltet wurde, der die Strömung rhythmisch unterbrach. Die



variierbare Umdrehungsgeschwindigkeit dieses Hahnes bestimmte die Pulsationsfrequenz. Von diesem automatisch in Bewegung gesetzten Hahn floss schliesslich das Wasser neben dem Tisch in einen Eimer e ab. Die Intensität der Pulsation konnte ausser durch die Druckhöhe, welche durch den Stand der Mariotteschen Flasche bestimmt wurde, auch reguliert werden durch Verengerung und Erweiterung des von der Flasche zum künstlichen Oberarm führenden Schlauches durch einen Schraubenquetschhahn f Fig. 8, sowie durch die entgegengesetzt wirkende Verengerung oder Erweiterung der Leitung unterhalb des künstlichen Armes beziehungsweise der Abflussöffnung am untersten Ende der Leitung durch die Schraubenquetschhähne g und h. Das Uhrwerk wurde so eingestellt, dass der Rhythmus der Pulsationen ungefähr im Tempo eines menschlichen Pulses erfolgte.

Sowohl mittelst dieses künstlichen Pulses, als auch am natürlichen Oberarmpuls wurde nun für das neue sphygmobolometrische Verfahren die oben dargestellte Berechnungsweise, resp. die Frage geprüft, ob bei einem gegebenen konstant bleibenden Puls das Produkt der Exkursion des Manometerindex und des Manschettenluftvolumens bei variiertem Luftvolumen konstant bleibe, bezw. ob der Ausschlag dem in der Manschette enthaltenen Luftvolumen ceteris paribus umgekehrt proportional sei. Zur Vornahme dieser Prüfung wurde zunächst in der Weise verfahren, dass das pulsierende Luftvolumen dadurch variiert wurde, dass die Stahlhülle der Manschette mehr oder weniger straff angezogen wurde. Bei gleichem Manschettendruck (Optimaldruck) war dann natürlich der Luftgehalt der Manchette um so grösser, je weniger straff die Manschettenhülle angezogen war. Es ergab sich nun aber bei dieser Methode der Variationen des Luftgehaltes keine befriedigende Uebereinstimmung der Energiewerte, oder anders ausgedrückt, die Ausschläge waren nicht umgekehrt proportional dem in der Manschette enthaltenen Luftvolumen. Bei näherer Ueberlegung ergab sich aber leicht, woran dies lag. Sobald man nämlich die Manschettenhülle lockerte, war die Manchette nicht mehr optimal appliziert, insofern als nun die Seitenwand der Gummimanschette nicht mehr so vollkommen gegen die pulsatorischen Dehnungen geschützt war, wie bei strafferer Applikation der Manschettenhülle. Infolge dessen mussten bei der weniger straffen Applikation Energieverluste stattfinden. Um also die Formel, bezw. das in derselben enthaltene Gesetz der umgekehrten Proportionalität der Druckausschläge und des Luftvolumens zu prüfen, musste ein Verfahren gefunden werden, welches, ohne die Elastizitätsverhältnisse der Gummimanschette zu beeinflussen, das pulsierende Luftvolumen zu variieren gestattete. Hierzu kann zunächst am einfachsten die Luftmessungsvorrichtung ee′ (Fig. 4) dienen. Wenn man durch den Druck des Gebläses ein bestimmtes Quantum Wasser aus dem Gefäss e (Fig. 4) in das Gefäss e′ verdrängt, dann die Klemme e″ schliesst, so vergrössert man dadurch den Luftraum des Systems. Wenn man durch dieses Verfahren das pulsierende Luftvolumen verdoppelt, so muss nach unserer Formel der Ausschlag des Index auf die Hälfte verkleinert werden. Selbstverständlich muss neben dem Man-



schottenluftvolumen und dem eingeschalteten Luftvolumen e, streng genommen, der allerdings unbedeutende Luftgehalt der Leitungen mit in Rechnung gezogen werden.

Es ergab sich nun bei derartigen Untersuchungen sowohl für den künstlichen Puls, als auch für den Puls des menschlichen Oberarms die überraschende und mich anfänglich enttäuschende Tatsache, dass auch so sich eine umgekehrte Proportionalität der Ausschläge und des Luftvolumens in vielen Fällen zunächst nicht nachweisen liess. Fast immer waren bei dieser Versuchsanordnung bei vergrösserten Luftmengen die Ausschläge grösser, als sie nach der Formel hätten sein sollen. Ich dachte an die Möglichkeit, dass die eingeschalteten Luftmengen deshalb vielleicht nicht genügend zur Wirkung kamen, weil sie seitlich am pneumatischen System einmündeten, und ausserdem mit diesem bloss durch eine enge Schlauchleitung kommunizierten, wobei vielleicht die Kompressionswelle der Luft theilweise an ihnen vorbeiging, ohne sie genügend in Mitleidenschaft zu ziehen. Freilich war diese Annahme in anbetracht des Umstandes, dass Druckschwankungen in der Luft mit Schallgeschwindigkeit und also auch in verzweigten Leitungen sehr vollkommen sich fortpflanzen, unwahrscheinlich. Trotzdem prüfte ich diese Frage, indem ich einerseits den Verbindungsschlauch zwischen der eingeschalteten Luft und dem übrigen pneumatischen System sehr weit machte und andererseits den Luftraum auch axial zwischen Manschette und Manometer einschaltete. Doch blieben dabei die der Formel scheinbar widersprechenden Resultate unverändert.

Schliesslich konnte ich aber feststellen, dass die Ergebnisse mit der angeführten Formel nur dann nicht übereinstimmten, wenn die Luftmenge, welche das System enthielt, gering war, während, wenn man immer grössere Mengen von Luft einschaltete, die Uebereinstimmung allmählich sich immer einstellte. Offenbar liegt dies daran, dass, falls das System, resp. die Manschette sehr wenig Luft enthält, der Druck in der Manschette so rasch ansteigt, dass er während eines erheblichen Teiles des Ablaufes der Pulswelle dem in den Arterien herrschenden Druck gleichkommt, wodurch natürlich der betreffende Teil der Pulswelle sich infolge des zu geringen Luftvolumens gewissermassen selbst abdrosselt[1]). Dies erklärt vollkommen, dass, wenn man unter diesen Verhältnissen, d. h. bei geringem initialen Luftvolumen, den Luftgehalt des Systems z. B. verdoppelt,

1) Ich konnte die Richtigkeit dieser Erklärung durch mehrfache Zahlenbeispiele beweisen, welche zeigen, dass bei zu geringem Luftgehalt der Manschette der Druck in dieser sehr hoch steigen, ja sogar dem arteriellen Maximaldruck nahe kommen kann, so dass sich der Puls in der Manschette teilweise abdrosseln muss. Ich führe hier bloss ein Beispiel an, das gleichzeitig zur Illustrierung der Art der Arbeitsberechnung dienen mag.

Grunder, von Beruf Wagner, ca. 50 Jahre alt. Die Untersuchung wird am linken Arm vorgenommen, da der rechte durch eine Kinderlähmung gelähmt und hochgradig atrophisch ist. Der linke Arm ist abnorm dick und geradezu athletisch gebaut, da der



der Ausschlag nicht bloss halb so gross ist wie zuvor, sondern mehr als halb so gross. Denn sobald das Volumen durch Einschaltung eines neuen Luftraums vermehrt wird, steigt der Druck in dem Luftraum nicht mehr so rasch und die Pulswelle kann sich in der Manschette besser und vollständiger entwickeln[1]).

Daraus ergibt sich, dass man, um die Richtigkeit der Formel zu bestätigen, nicht von dem durch die optimale Applikation der Manschette bedingten, möglichst geringen Luftgehalt der Manschette ausgehen darf, sondern dass man, falls die Manschette wenig Luft enthält, für die Bestätigung der Formel von künstlich eingeschalteten Luftmengen ausgehen muss. Gleichzeitig ergibt sich aber für die Methode der Sphygmobolometrie auch, dass man die Formelberechnung nur dann anwenden darf, wenn man sich überzeugt hat, dass der Luftgehalt des Systems genügend

---

Patient seinem Beruf ausschliesslich mit dem linken Arm obliegt, wobei er sich eine ganz bewunderungswerte Geschicklichkeit erworben hat.

Optimale Manschettenspannung: 33,5 cm. Optimaldruck: Indexwert 9,5 cm = 11,2 cm Hg. Manchettenluftvolumen: 30, reduziert 26 cm. Luftgehalt des übrigen Systems 7 ccm, also totales Luftvolumen: 33 ccm.

Ausschlag bei Volumen 33 = 0,84 cm Hg.

Also Enddruck in der Manschette = 11,2 + 0,84 = 12,04 cm Hg.

Dabei ist der arterielle Maximaldruck, palpatorisch bestimmt (nach dem Verschwinden des Radialpulses), = 13,0 cm Hg, so dass hier in der Tat der höchste Manschettendruck dem Maximaldruck der Arterie recht nahe kommt, wobei zweifellos ein grosser Teil der Pulswelle abgedrosselt werden muss.

Die Arbeitsberechnung ergibt Folgendes:

V = 100 (Manschettenvolumen auf 100 ergänzt)	Indexausschlag: 0,4	stimmt nicht.
V = 200	Indexausschlag: 0,3	stimmt mit der Formel $A = V \,.\, \Delta$.
V = 300	Indexausschlag: 0,2	

Aichung der Indexwerte: 9,5 cm Indexwert = 11,2 cm Hg
11,5 cm Indexwert = 14,0 cm Hg

2,0 cm Indexwert = 2,8 cm Hg.

Also 0,3 cm Indexwert = 0,42 cm Hg.

Somit A = 200 . 0,42 . 13,6 = 1142 Grammzentimeter.

1) Eine andere Ursache der Unstimmigkeit, an die ich zuerst dachte, und die darin bestehen würde, dass die Manschette so wenig Luft enthalten könnte, dass sie sich durch den Puls vollkommen entleert, wodurch wiederum die Pulsenergie nicht vollständig zur Geltung kommen könnte, da mitten im Puls die Kommunikation mit dem pneumatischen System unterbrochen würde, kann hier nicht in Betracht kommen, weil erstens der Luftgehalt der Manschette doch nie so ausserordentlich klein ist, dass dies angenommen werden darf, und weil ausserdem dieser Fehler sich für die eingeschalteten grösseren Luftvolumina ebenfalls geltend machen würde, so dass daraus zwar ein zu kleiner Wert der Pulsarbeit, aber entweder keine Unstimmigkeit mit dem Gesetz der umgekehrten Proportionalität oder wegen der bei grösserer Luftmenge noch leichter stattfindende Entleerung der Manschette eine Unstimmigkeit im entgegengesetzten Sinn entstehen würde. Dieser Fehler ist übrigens auch durch die optimale Applikation der Manchette ausgeschlossen, da bei dem Ausprobieren der optimalen Manschettenspannung er sich dadurch verraten würde, dass die Exkursionen bei der gewählten Applikation kleiner wären, als bei der vorhergehenden etwas lockereren Anlegung. Dies widerspricht aber dem Begriff der optimalen Manchettenapplikation.

ist, um jene umgekehrte Proportionalität des Luftgehaltes und der Ausschlaggrösse zu bedingen.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse lässt sich praktisch das Verfahren der Sphygmobolometrie in folgender Weise einwandsfrei gestalten.

Nachdem man den Luftgehalt der optimalapplizierten Manschette bestimmt hat, schaltet man dazu zunächst noch soviel Luft ein, dass das gesamte Volumen 100 ccm beträgt. Ist also z. B. das auf Optimaldruck reduzierte Luftvolumen der Manschette gleich 20 ccm gefunden worden, so fügt man noch 80 ccm hinzu, was am einfachsten mittelst des Gefässes e Fig. 4 geschen kann, indem man nach Oeffnen der Klemme e'' durch das Gebläse das Wasserniveau in e von 0 bis 80 erniedrigt und dann die Klemme e'' wieder schliesst. Bei diesem Luftvolumen wird nun zunächst der sphygmobolometrische Ausschlag des Indexmanometers bestimmt. Da man keine absolute Garantie hat, dass bei einem Luftvolumen von 100 ccm die Pulswelle in der Manschette sich immer voll entwickeln kann, beziehungsweise dass die Formel für das Volumen 100 ccm gilt, so empfiehlt es sich, bei jeder einzelnen Bestimmung die Prüfung nach dieser Richtung vorzunehmen. Es geschieht dies in der Weise, dass man, nachdem bei einem Luftvolumen von 100 ccm der Ausschlag bestimmt worden ist, weitere 100 ccm einschaltet. Falls die Formel zutrifft, so muss sich der Ausschlag nun um die Hälfte verkleinern. Wollte man nun aber zu dieser Mehreinschaltung von Luft das Gefäss e benutzen, indem man mehr Wasser aus demselben verdrängt, so hätte dies den Nachteil, dass dabei eine nicht unerhebliche Zeit verloren geht, so dass inzwischen sich die Pulsenergie verändert haben kann. Ebenso würde die zur Wiederholung des Versuches erforderliche Rückkehr zu dem Volumen 100 zu viel Zeit erfordern. Aus diesem Grunde ist mit dem pneumatischen System noch das Luftgefäss g Fig. 4 verbunden, welches genau 100 ccm fasst und durch Oeffnen und Schliessen der Klemme g'' momentan mit dem System verbunden und wieder von ihm getrennt werden kann. Man kann nun also durch Oeffnen und Absperren dieses Luftgefässes sehr bequem im Verlauf der Untersuchungen das Luftvolumen um 100 ccm vergrössern und verkleinern, und zwar so rasch, dass die in einem Variieren der Pulsenergie liegende Fehlerquelle ausgeschaltet wird. So kann man sich davon überzeugen, ob die umgekehrte Proportionalität des Ausschlages und des Luftvolumens zutrifft. Bei nicht allzu mächtigen Pulsen ist dies im allgemeinen bei der Wahl des Anfangsvolumens 100 ccm der Fall. Trifft man auf Fälle, wo zwischen den Volumina 100 und 200 ccm das Gesetz der umgekehrten Proportionalität noch nicht gilt, so sperrt man das Gefäss g wieder ab und vergrössert das Luftvolumen auf 200, indem man in das Gefäss e durch Einpumpen von Luft mittels des Gebläses bei offener Klemme e' nochmals einen weiteren Luftraum von 100 ccm einschaltet. Man bestimmt



dann, nachdem man die Klemme e' wieder geschlossen und den Optimaldruck hergestellt hat, wiederum den Indexausschlag. Bei dem so erhaltenen Gesamtvolumen von 200 ccm hat sich die Richtigkeit der Formel durch Einschaltung des Gefässes g bisher regelmässig bestätigen lassen, indem durch diese Einschaltung der Indexausschlag auf $^2/_3$, das heisst im umgekehrten Verhältnis der Volumina (200 und 300 cm) verkleinert wurde.

Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen nicht bloss, dass die ganze theoretische Berechnung der Arbeitswerte, wie ich sie in dieser Mitteilung gegeben habe, für die Sphygmobolometrie in ihrer neuen Form unter der gemachten Voraussetzung (dass die pulsierende Luftmenge nicht zu klein ist), wirklich zutrifft, dass also die Raschheit der Exkursionen und die enge Kalibrierung der Schläuche sowie die seitliche Applikation der Lufträume die Gültigkeit des Mariotteschen Gesetzes, auf welchem die Formel der Arbeitsberechnung beruht, nicht beeinträchtigt, sondern es ergibt sich daraus auch eine erhebliche Vereinfachung der Methodik, indem man wahrscheinlich, falls man das Manschettenluftvolumen jedesmal auf 200 ccm ergänzt, ohne weiteres (ohne die oben dargestellte Prüfung) die dann gefundenen Ausschläge des Index für die Arbeitsberechnung verwerten kann. Es ergibt sich dabei der weitere Vorteil, dass in diesem Falle die Reduktion des Volumens der Manschettenluft auf Optimaldruck als überflüssig weggelassen werden kann. Denn der Reduktionsfaktor für die Umrechnung auf Optimaldruck weicht ohnehin bei den gewöhnlich vorkommenden Optimaldrücken, welche meist in der Nähe von 10 cm Hg liegen, wenig von 1 ab[1]), und das Volumen der Manschettenluft ist bei optimaler Applikation der Manschette so klein — es beträgt gewöhnlich nicht mehr als etwa 30 bis 40 ccm —, dass die Reduktion dieses geringen Volumens in Anbetracht des Gesamtvolumens von 200 ccm keine Rolle mehr spielt[2]). Endlich hat man dabei auch den Vorteil, dass eine Berücksichtigung des Luftgehaltes der Schlauchleitung und des Indexmanometers nicht erforderlich ist, weil er gegenüber dem grossen Luftvolumen von 200 ccm ebenfalls nicht in Betracht kommt.

In denjenigen Fällen, wo bei einem Luftvolumen von 200 ccm die Indexausschläge zu klein ausfallen, bringt man das Luftvolumen bloss auf 100 ccm. Erfahrungsgemäss stimmt gerade bei kleineren Pulsen für dieses Luftvolumen die Formel regelmässig auch schon. Man kann übrigens leicht im gegebenen Fall durch das erwähnte Verfahren sich davon überzeugen.

---

1) Für einen Optimaldruck vom 10 cm Hg und einem mittleren Barometerstand von 71,5 cm Hg (Bern) beträgt der Reduktionsfaktor ca. $^7/_8$.

2) Nur für die Manschettenluft nämlich, nicht aber für die dazu noch eingeschaltete Luft, da für diese ein starror Raum gegeben ist, kommt die Reduktion in Betracht.



Bei diesem Verfahren der Lufteinschaltung findet die Aichung der Indexexkursionen erst nach der Lufteinschaltung desjenigen Luftvolumens statt, welches man für die Bestimmung gewählt hat. Inbetreff des Verfahrens der Aichung verweise ich auf Seite 48. Der Prüfung des Zutreffens der Formel legt man einfach die linearen Werte der Indexexkursionen ohne Aichung auf Quecksilberdruck zugrunde.

Technischer Gang der sphygmobolometrischen Untersuchung nach dem neuen Verfahren.

Die sphygmobolometrische Bestimmung des Arbeitswertes des Pulses setzt sich also nach dem neuen Verfahren aus folgenden Phasen zusammen:

1. Graphische Bestimmung der optimalen Manschettenapplikation mittels des graphischen Quecksilbermanometers und Bestimmung des dem Optimaldruck entsprechende Indexstandes.

2. Bestimmung des Luftvolumens der Manschette mittels des Messgefässes e.

3. Erhöhung des Luftvolumens des Systems auf 200, bei kleinem Indexausschlag bloss auf 100 ccm mittels des Gefässes e (Fig. 4). Das Gefäss g ist dabei abgesperrt.

4. Bestimmung der Exkursion, welche der Index bei diesem Luftvolumen von demjenigen Indexstand aus beschreibt, welcher den Optimaldruck bezeichnet. Das Gebläse, das Reservoir g und das Hg-Manometer sind dabei abgesperrt.

5. Will man sich von der Gültigkeit der Formel für diese Luftvolumina überzeugen, so schaltet man mittels des Reservoirs (g) durch Oeffnung der Klemme g' plötzlich weitere 100 ccm Luft ein, stellt den Optimaldruck wieder her und überzeugt sich, dass durch diese Einschaltung der Indexausschlag, falls das Initialvolumen 200 war, auf $^2/_3$, für das Initialvolumen 100 dagegen auf $^1/_2$ seines früheren Wertes verkleinert wird. Ist dies nicht der Fall, so müsste man noch grössere Luftvolumina einschalten bis das Gesetz der umgekehrten Proportionalität von Indexausschlag und Luftvolumen zutrifft.

6. Aichung der Indexausschläge auf Quecksilberdruckwerte (cmHg). Es geschieht dies, indem man bei abgesperrter Manschette mittels des Gebläses den Index von dem Punkte des Optimaldrucks 2 cm vorwärts schiebt, den Druckwert dieser Exkursion am Hg-Manometer beobachtet und danach den Druckwert der durch den Puls hervorgerufenen Exkursion berechnet (vgl. S. 48).

7. Berechnung des Arbeitswertes des Pulses nach der Formel:

$$A = V \cdot \triangle\ 13{,}6 \text{ Grammzentimeter}$$

worin für V im allgemeinen 200, in anderen Fällen (vgl. oben) 100 ccm genommen werden und für $\triangle$ der auf cmHg umgerechnete Indexausschlag bei dem gewählten Luftvolumen.



Technische Details.

Die einzelnen Manipulationen einer sphygmobolometrischen Untersuchung gestaltet sich nun praktisch und im Detail nach der neuen Methode folgendermassen und in folgender Reihenfolge:

1. Berussen und Einspannen des Papieres.

Als berusste Schreibfläche dienen rechteckig geschnittene Blätter aus steifem Glanzpapier von den Dimensionen 9 : 12 cm[1]). Die Berussung darf nur eine leichte sein, da sonst die Reibung die Exkursionen des Schreibstiftes entstellt. Die Papierblätter werden am besten zur Berussung auf die vom Fabrikanten hergestellte Berussungsrolle aufgespannt. Man befestigt der Länge nach 6 Papierblätter mittelst senkrecht eingesteckter Stecknadeln auf der mit Korklinoleum überzogenen Zirkumferenz der Rolle, in der Weise, dass jede Stecknadel die aneinandergrenzenden Ränder zweier benachbarter Blätter auf dem Linoleum fixiert und jedes Blatt um ca. $^1/_2$ cm über das folgende dachziegelig übergreift. Als Berussungslampe dient am besten ein Bunsenbrenner, dessen luftzuführendes Rohr man abschraubt, sodass nur die gaszuführende innere Brennerspitze übrig bleibt. Die so zugerichtete Lampe liefert eine hohe, ruhig brennende und stark russende Flamme. Statt dessen kann man im Notfalle auch eine mit Petroleum gefüllte gewöhnliche Spirituslampe benutzen oder auch eine gewöhnliche Petroleumlampe, deren Zylinder man entfernt, und deren Docht man bis zur Entstehung einer stark russenden Flamme in die Höhe dreht. Die bespannte Berussungstrommel wird über der Russflamme mittelst der kurbelartigen Vorrichtung mässig rasch und mit gleichmässiger Geschwindigkeit gedreht, bis die Berussung eine genügende ist. Das Papier kommt dabei noch in den oberen Teil des Flammenkegels zu liegen. Die berussten Blätter werden dann vorsichtig von der Trommel abgenommen und zum Erkalten mit der berussten Seite nach oben auf den Tisch gelegt, wobei sie sich allmählich gerade strecken. 6 oder 12 berusste Blätter lassen sich in dem Blechkästchen, welches in dem Kasten des Instrumentes untergebracht ist, durch Scheidewände voneinander getrennt, im Vorrat aufbewahren und mitführen. Zur Unterbringung von 12 Stück werden dabei je zwei Blätter mit der nicht berussten Seite gegeneinander gelegt. Der Kasten enthält eine zweite Schachtel für unberussten Papiervorrat. Zum Einspannen des berussten Papieres öffnet man durch Drehen der Klinke t (Fig. 5 S. 19) das türenförmige Rähmchen des Schreibschlittens, legt das vorsichtig am Rande gefasste berusste Papier in die richtige Lage und schliesst hierauf das Rähmchen so, dass das Papier möglichst glatt festgeklemmt wird. Um bei diesen Manipulationen nicht durch den Schreibstift gestört zu werden, wird derselbe aus dem Bereich der Schreibfläche entfernt, indem man ihn oben auf die Strebe v oder in die Führungsöse l (Fig. 5) legt.

2. Aufstellung und Instandsetzung des Apparates.

Die allgemeine Anordnung und Verbindung der einzelnen Teile des Apparates ist durch die schematische Figur 4 S. 19 wiedergegeben. Bei der praktischen Ausführung einer Untersuchung befinden sich die Teile in der dort angegebenen Anordnung auf dem Tisch vor dem Untersuchenden, wobei man sich die Gebilde der oberen Hälfte der Figur vertikal stehend, diejenigen der unteren Hälfte auf dem Tisch liegend zu denken hat. Das graphische Quecksilbermanometer (Fig. 4 c und Fig. 5 S 19) steht so vor dem Untersuchenden, dass der zur Schlauchverbindung dienende Schnabel ac (Fig. 5) nach links, die Kurbel u nach rechts gerichtet ist. Daraus ergibt sich von selbst, dass die zu untersuchende Person links vom Arzt, das Gesicht dem Apparat zugewendet, plaziert wird (im Bett oder sitzend).

1) Von dem Fabrikanten des Instrumentes (vgl. S. 52) geschnitten zu beziehen.



Zunächst wird nun die mit dem Russpapier versehene Schreibvorrichtung in Ordnung gebracht. Zu diesem Zweck wird der Schlitten mittelst der Kurbel ganz nach links verschoben, der Schreibstift ik Fig. 5 wieder in hängende Lage gebracht und der Aufhängefaden gdh in dem Schlitz des Korkes d so verschoben, dass der Schreibstift sich in der Nähe des untern Randes der Schreibfläche befindet, wie es in Fig. 9 I und 9 II schematisch dargestellt ist. Der Faden wird nun einige Male in dem (von oben gesehen) der Richtung des Uhrzeigers entgegengesetzten Sinne um seine Achse gedreht, sodass der horizontale Teil des Schreibstiftes beim Loslassen nach links federt und auf der Schreibfläche mit mässiger Reibung ruht (Fig. 9). Nun wird der Faden in die Führungsöse l (Fig. 5) gezogen und diese unter Benutzung ihrer gelenkigen Verbindungen an der Gleitstange m so gestellt, dass die Spitze des Schreibstiftes an den rechtsseitigen Rand der Schreibfläche zu stehen kommt, wie es die Fig. 9 I zeigt. Man schiebt dabei die Führungsöse l ungefähr in die Mitte der Führungsstange m. Nun zieht man vor allem die Nulllinie, indem man mittelst der Kurbel u (Fig. 5) die Schreibfläche unter dem Schreibstift von links nach rechts bewegt, sodass eine horizontale, dem Nullpunkt des Druckes entsprechende Gerade auf dem Russpapier gezeichnet wird. Dabei kommt die Schreibplatte aus der Stellung der schematischen Fig. 9 I in die Stellung der Fig. 9 II. Bei dieser Verschiebung kann man sich nun gleich davon überzeugen, ob der Schreibstift richtig schreibt, das heisst, ob die Torsion des Fadens so getroffen ist, dass sie den Schreibstift mit genügender aber doch auch nicht zu starker Reibung gegen die Russfläche drückt. Ist dies nicht der Fall, so verändert man die Torsion des Fadens, indem man ihn um seine Achse dreht, und zwar je nach der Wirkung, die man erzielen will, entweder (von oben gesehen) in der Richtung des Uhrzeigers (Verminderung der Torsion), oder im entgegengesetzten Sinn (Vermehrung der Torsion und Reibung). Der Schreibstift bleibt jetzt nach Aufnahme der Nulllinie am linken Rand der Schreibfläche stehen (die Schreibfläche nach rechts geschoben, Fig. 9 II) und ist nun zur graphischen Aufnahme bereit. Bei der nachher erfolgenden Kurvenaufnahme sorge man dafür, dass die Führungsöse sich in geeigneter Höhe befindet. Sobald die Kurven nicht schön ausfallen, indem der Schreibstift Hebelbewegungen ausführt, sodass in der Kurve schleifenförmige verzerrte Linien entstehen statt senkrechter Exkursionen, so liegt die erforderliche Abhülfe entweder in einer senkrechten oder horizontalen Verschiebung der Führungsöse oder in einer Veränderung der Torsion des Fadens.

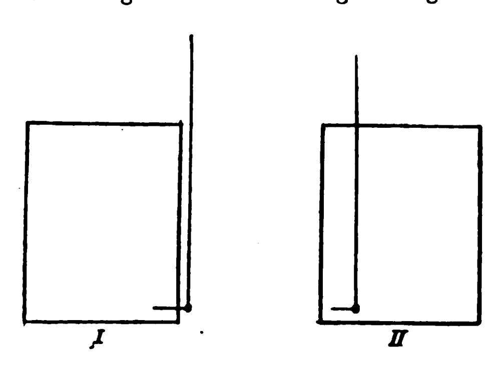


Fig. 9.

3. Anlegen der Manschette.

Die Gummimanschette, welche im allgemeinen zur Schonung des Gummiansatzes derselben von dem übrigen Apparate nicht abgenommen werden soll, wird gewöhnlich am rechten Arm des Patienten angelegt, da dies bei der Stellung, welche der Patient dem Apparate gegenüber einnimmt (vergl. oben), am bequemsten ist. Es kann aber natürlich auch der linke Arm verwendet werden, besonders wenn Oedem, Exostosen, Deformitäten die Verwendung der rechten Seite unmöglich machen. Bei der Applikation achte man darauf, dass die Manschette ganz luftleer ist, was man durch dichtes Aufrollen derselben leicht erzielen kann. Hierbei muss die Klemme f′ (Fig. 4) geöffnet werden, damit die Luft entweichen kann. Nach der Entleerung wird die Klemme f′ wieder ge-



schlossen, damit während des Anlegens der Manschette keine Luft aspiriert wird. Das Indexmanometer sei dabei abgesperrt, damit nicht etwa der Index in Unordnung gerät. Man appliziert nun die Manschette samt der darüber geschobenen Stahlhülle um die Mitte des Oberarmes, während der Patient seine Muskeln möglichst vollständig erschlafft. Die Abweichungen des Armes von der zylindrischen Form werden durch kräftiges Anziehen der Manschettenhülle leicht ausgeglichen. Die Gummimanschette muss möglichst zirkulär liegen, sodass ihr Rand der Stahlhülle parallel verläuft und nirgends vorsteht. Der Schlauchansatz der Gummimanschette wird so gerichtet, dass von ihm der kürzeste Weg zum Apparate führt. Der Verschlussapparat der Stahlhülle muss so gegen den Untersuchenden gerichtet sein, dass man leicht an der Zentimeterskala den Umfang derselben ablesen kann. Das aus der Verschlussvorrichtung vorragende Ende der Stahlhülle muss auf den Tisch gelagert oder von dem Kranken mit der anderen Hand gehalten werden, sodass es nicht pendelt. Der Kranke hält den Vorderarm während der Manschettenapplikation und auch während der Ausführung der Sphygmobolometrie in ungefähr rechtem Winkel zum Oberarm gebeugt und wird sowohl während der Applikation der Manschette als nachher wiederholt aufgefordert, seine Muskeln zu erschlaffen. Zu diesem Zweck lässt er seinen Vorderarm in bequemer Stellung auf dem Untersuchungstische ruhen. Die Stahlhülle wird von vornherein mit einer gewissen Spannung appliziert, die man leicht durch Uebung herausbekommt, sodass leichte Stauung der Handvenen schon vor dem Aufblähen der Gummimanschette zustande kommt. Man kann die richtige Spannung auch leicht daran erkennen, dass die Stahlhülle durch die Elastizität der komprimierten Weichteile um einige Millimeter zurückfedert, sobald man sie etwas loslässt. Jedoch hüte man sich, von vornherein zu stark zu komprimieren. Zu geringe Spannung ist schon deshalb weniger zu fürchten als zu starke, weil man beim nachherigen stärkeren Anziehen der Hülle zum Ausprobieren der optimalen Spannung den Fehler ohnehin korrigiert. Die Gefahr von vornherein zu stark zu spannen, ist allerdings auch nicht sehr gross, da für die optimale Spannung ein schon recht kräftiger Zug erforderlich ist. Uebrigens bemerkt man eine von vornherein zu starke Spannung nachher bei der Kurvenaufnahme sofort daran, dass bei noch stärkerem Anziehen der Hülle die Ausschläge des graphischen Quecksilbermanometers kleiner statt grösser werden. (Kompression der Arterie durch die Stahlhülle.)

4. Ausprobieren der optimalen Manschettenspannung und des dem Optimaldruck entsprechenden Indexstandes.

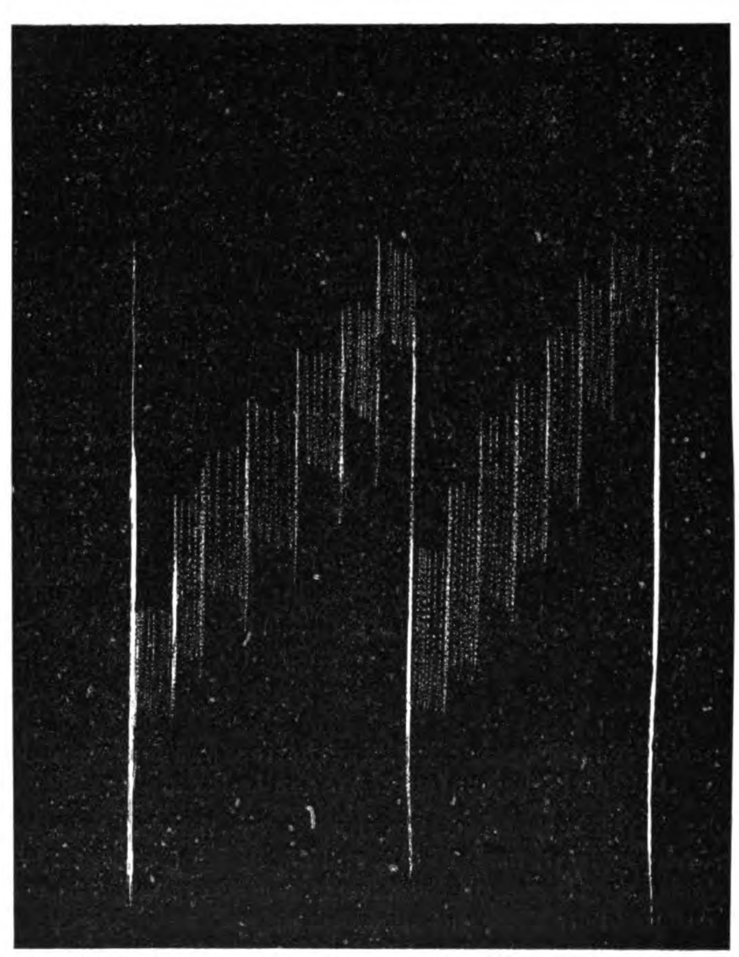
Nachdem die Manschette am Oberarm des zu Untersuchenden in der besprochenen Weise appliziert worden ist[1]), wird mittels des graphischen Quecksilbermanometers eine sphygmobolometrische Kurve aufgenommen, indem man durch das Gebläse den Druck in der Manschette allmählich steigert, nach jeder Steigerung das Gebläse absperrt und dann die Schreibfläche mittels der Kurbel um einen kleinen Betrag in der horizontalen Richtung langsam und gleichmässig verschiebt. Die Ausschläge des Quecksilbers, die sich dabei in Form einer Kurve auf der berussten Fläche des Instrumentes aufzeichnen (Fig. 10) werden bei steigendem Druck aus den schon in meiner früheren Arbeit erläuterten Gründen (Stauung der Pulswelle bei zunächst gleichbleibendem, nachher immer mehr abnehmendem Zufluss) allmählich immer grösser bis zu einem Maximum und dann wieder kleiner. Den Druck, bei welchem die maximalen Ausschläge erfolgen, habe ich als Optimaldruck, das heisst als Druck der optimalen Uebertragung der Pulsenergie auf das Manometer bezeichnet.

1) Die in meiner früheren Arbeit empfohlene Applikation einer elastischen Ligatur peripher von der Manschette ist, wie früher (S. 10 f) begründet wurde, wegen der Gefässreflexe, welche sie oft zur Folge hat, aufgegeben worden.



Nach dieser ersten Aufnahme wird die Manschette um ca. $^1/_2$ cm enger angelegt. Um dies beurteilen zu können, ist, wie schon früher erwähnt, an dem neuen Modell die Hülle der Manschette aus einem Stahlband hergestellt, welches mittels einer Schraubenvorrichtung festgestellt werden kann und eine Millimeterskala trägt, so dass der Umfang der Hülle leicht und sicher abgelesen werden kann. Nachdem man in dieser Weise die Manschettenhülle verengert hat, nimmt man eine zweite bolometrische Kurve auf, um festzustellen, ob durch die Verengerung die maximalen Kurvenexkursionen

Fig. 10.



Sphygmobolometrische Kurven zur Bestimmung der optimalen Manschettenapplikation. Die linksseitige Kurve ist bei einem Umfang der Stahlmanschette von 24,7, die rechtsseitige bei einen solchen von 24,3 cm aufgenommen. Weitere Verengerung der Manschette hatte keine weitere Vergrösserung der Ausschläge zur Folge. Die Applikation 24,3 ist somit als optimal zu betrachten.

an Grösse zugenommen haben. In dieser Weise verengert man die Manschette, bis man das absolute Maximum der Exkursionen erhält, das heisst bis die innerhalb einer Aufnahme maximale Kurvenhöhe bei weiterer Verengerung der Stahlhülle nicht weiter zunimmt. Wenn man die Manschette, wie schon oben empfohlen wurde, von vornherein ziemlich kräftig anlegt, kann man sich gewöhnlich auf zwei Aufnahmen beschränken, indem dann die Exkursionen der zweiten Aufnahme gewöhnlich nicht

mehr grösser ausfallen als die der ersten. In diesem Falle lassen sich die graphischen Aufnahmen gut auf einem einzigen Russblatt unterbringen, indem man sich auf die Aufnahme der grösseren in der Nähe des Optimums liegenden Kurven beschränkt und für jede Manschettenspannung bloss die Hälfte der Papierbreite verwendet (vergl. Fig. 10). Für diese optimale Manschettenapplikation wird nun als Basis für die weitere Untersuchung der Optimaldruck abgelesen. Zu diesem Zweck muss der Druck auf derjenigen Höhe erhalten werden, bei welcher das Quecksilber bei abgesperrtem Gebläse seine maximalen oder optimalen Exkursionen ausführt. Man kann die maximale Beschaffenheit der Exkursionen am besten kontrollieren, indem man bei stillstehender Schreibfläche den Schreibstift mittels des Gebläses so einstellt, dass, während der Schreibstift auf dem Ende der noch eingespannten Kurve schleift, seine Exkursionen in ihrer Höhenlage und Grösse den auf der Kurve verzeichneten optimalen Ausschlägen entsprechen. Der Druck, bei welchem dies der Fall ist (Optimaldruck), wird abgelesen. Dabei empfiehlt es sich, die Ablesung nicht an der Kurve oderan der Quecksilbersäule selbst während der optimalen Ausschläge vorzunehmen, da wegen der Trägheit des Quecksilbers und wegen der Interferenz seiner Eigenschwingungen mit dem Puls der wahre Optimaldruck weder dem tiefsten noch dem mittleren Stand des Quecksilbers zur Zeit der grössten Exkursionen genau entspricht. Vielmehr ist es besser, so zu verfahren, dass man im Momente, wo das Quecksilber bei dem ausprobierten Drucke und bei abgesperrtem Gebläse seine maximalen Schwingungen ausführt, rasch das Quecksilbermanometer absperrt und momentan, bevor der Druck durch Undichtigkeiten des Systems sinken kann, den tiefsten Punkt, von welchem der Index in diesem Augenblick bei seinen Exkursionen ausgeht, abliest. Dieser tiefste Punkt entspricht dem Optimaldruck. Wenn infolge ungenügender Uebung nicht rasch genug verfahren wird, so sinkt häufig während der Beobachtung der Druck infolge der oft vorhandenen Undichtigkeiten des Systems und man muss dann jeweilen mittels des vorübergehend wieder geöffneten Gebläses den Druck wieder auf die optimalen Exkursionen des Quecksilbers einstellen, bevor man den Indexstand abliest, um sicher zu sein, dass derselbe wirklich dem Optimaldruck entspricht. Da häufig aus dem erwähnten Grunde der Druck schon sofort nach dem Absperren des Gebläses zu sinken beginnt, so kann man auch so verfahren, dass man den Druck zunächst etwas über den Optimaldruck hinauftreibt, das Gebläse abklemmt, dann das Sinken beobachtet und im Momente, wo der Schreibstift soweit gesunken ist, dass er sich am Rande der Kurve in der Zone des Optimaldruckes bewegt, rasch das Quecksilbermanometer absperrt und den Ausgangspunkt des Index als Optimaldruck abliest. Eine Aichung des so gefundenen, dem Optimaldruck entsprechenden Indexstandes auf Quecksilberdruck braucht man zunächst nicht vorzunehmen. Diese Aichung wird vielmehr erst später ausgeführt. Denn es handelt sich fürs erste nur darum, für die weitere Untersuchung den Optimaldruck an der Hand des Indexmanometers immer wieder herstellen zu können. Es besteht also dieser erste Teil der Untersuchung nur in der Herstellung der optimalen Manschettenspannung und der Feststellung des dem Optimaldruck entsprechenden Indexstandes.

5. Die Bestimmung des Luftgehaltes der Manschette.

Nachdem man so den Indexstand für den Optimaldruck bestimmt hat, geschieht die Bestimmung des Manschettenluftvolumens in der Weise, dass man bei offener Manschette und abgesperrtem Quecksilbermanometer mittels des Gebläses den Index, welcher im allgemeinen infolge von Undichtigkeiten des Systems inzwischen etwas gesunken ist, wieder so einstellt, dass er bei geschlossenem Gebläse vom Punkt des Optimaldruckes aus seine Exkursionen beschreibt, dann sofort, bevor der Index wieder sinken kann, die Klemme e'' (Fig. 4) öffnet, worauf die Manschettenluft sich durch



ihren Ueberdruck in das Gefäss e ergiesst[1]. Man senkt dann das Gefäss e' so weit, dass das Wasserniveau in e und e' gleich hoch steht und liest nun an der Skala das ausgetretene Luftvolumen ab. Da man das Manschettenvolumen nach S. 38 nicht als solches verwertet, sondern stets mit Einschaltung weiterer Luftvolumina arbeitet, so kann, falls das eingeschaltete Luftvolumen genügend ist (S. 38 f.), nach S. 39 die theoretisch erforderliche Reduktion des Manschettenvolumens auf Optimaldruck und ebenso, falls die Leitungsschläuche das vorgeschriebene enge Kaliber besitzen, die Addition des eventuell durch Quecksilberaichung bestimmbaren Lultvolumens, welches in den Leitungen enthalten ist, unterlassen werden. Falls man die Reduktion auf Optimaldruck vornehmen will, so finden sich die nötigen Angaben darüber auf S. 27.

6. Bestimmung des Arbeitswertes des Pulses.

Nach den früher gemachten theoretischen Auseinandersetzungen erhält man bei optimaler Applikation der Manschette die Arbeit der Pulswelle, indem man (S. 31) das in der Manschettte beim Optimaldruck in Pulsation versetzte Luftvolumen (in ccm ausgedrückt) mit den in Zentimeter Quecksilberdruck ausgedrückten Exkursionen des (vom Gebläse und zur Vermeidung von Energieverlusten natürlich auch vom Quecksilbermanometer abgesperrten) Indexmanometers multipliziert. Man hätte somit, nachdem die Manschette optimal appliziert, der Optimaldruck ausprobiert und das Luftvolumen der Manschette beim Optimaldruck bestimmt ist, eigentlich bloss noch die Exkursionen, welche das Indexmanometer vom Punkte des Optimaldruckes aus zurücklegt, zu bestimmen und an der Hand des Quecksilbermanometers zu aichen und dann die Multiplikation $V \triangle 13{,}6$ (S. 31) vorzunehmen, um die Arbeit A in Grammzentimetern zu erhalten. Es hat sich jedoch gezeigt (vergl. S. 36 ff.), dass diese Berechnung nur giltig ist, wenn das pulsierende Luftvolumen eine gewisse Grösse überschreitet, weil sonst die Pulswelle in Folge der zu starken Drucksteigerung, welche die Manschettenluft durch jeden Puls erfährt, sich in der Manschette nicht frei entwickeln kann, sondern sich teilweise selbst abdrosselt. Aus diesem Grunde muss, wie wir sahen, im allgemeinen zu der Manschettenluft noch ein bestimmtes Luftvolumen in das pneumatische System eingeschaltet und dann erst die erwähnte Berechnung mit der Summe des Manschettenluftvolumens und dieses eingeschalteten Luftvolumens vorgenommen werden. Es wird sich wahrscheinlich (vergl. S. 39) herausstellen, dass bei einem Gesamtvolumen der pulsierenden Luft von 200 ccm stets richtige Werte erhalten werden[2]. Da es jedoch wünschenswert ist, diese Annahme an der Hand noch ausgedehnterer Erfahrungen zu prüfen, so ist es vorderhand zu empfehlen, für jeden einzelnen Fall das erforderliche Luftvolumen auszuprobieren, was in einfacher Weise folgendermassen geschehen kann. Nachdem man die Manschettenluftvolumenmenge bei Optimaldruck be-

1) Da, wie oben erwähnt, oft schon im Moment, wo man das Gebläse abschliesst, der Index infolge leichter Undichtigkeiten des pneumatischen Systems zu sinken beginnt, so verfährt man auch hier ähnlich wie bei der Bestimmung des Optimaldruckes (vgl. oben) am besten so, dass man zunächst den Druck bei abgesperrtem Quecksilbermanometer etwas über den Optimaldruck in die Höhe treibt, dann das Gebläse absperrt, nun das spontane allmähliche Sinken des Druckes abwartet und im Moment, wo der Index mit seinem tiefsten Stand die Stelle des Optimaldruckes erreicht, rasch die Klemme e'' öffnet, so dass die Luft in das Messgefäss entweicht.

2) In diesem Falle wird man dann einfach so verfahren können, dass man das Manschettenluftvolumen mittels des Gefässes e auf 200 ergänzt und dieses Volumen sowie die bei demselben gefundenen Indexexkursionen der Berechnung zu Grunde legt. Hierbei fällt dann auch die Reduktion des Manschettenluftvolumens auf Optimaldruck und die Berücksichtigung des in den Leitungen des Apparates enthaltenen Luftvolumens nach S. 39 dahin.



stimmt und, falls man genau vorgehen will (vgl. S. 39 Anmerkung 2) auf Optimaldruck reduziert, eventuell auch noch den Rauminhalt des übrigen pneumatischen Systems addiert hat, schaltet man dazu mittels des Gefässes e (Fig. 4) noch so viel Luftraum ein, dass das gesamte Volumen nun 100 ccm ausmacht. Beträgt also z. B. das Manschettenvolumen reduziert samt dem Inhalt des übrigen pneumatischen Systems 30 ccm, so schaltet man dazu noch 100—30 = 70 ccm ein. Es geschieht dies dadurch, dass man nach dem Oeffnen der Klemme e'' mittels des Gebläses so viel Wasser aus dem Gefässe e in das Gefäss e' verdrängt, dass das Niveau in e auf 70 steht. Man sperrt dann die Klemme e'' wieder ab. Natürlich füllt sich nachher bei der Wiedereinstellung des Druckes die Manschette wieder wie früher, so dass dann das Gesamtvolumen 100 ccm beträgt. Nun bringt man das pneumatische System wieder auf den Optimaldruck, sperrt das Quecksilbermanometer ab, schliesst das Gebläse, so dass das Indexmanometer wieder pulsiert, und bestimmt, um wie viel sich der Index von dem Punkt, welcher den Optimaldruck markiert, bei jedem Pulse nach rechts verschiebt[1]). Dann öffnet man plötzlich durch Wegnahme der Klemme g' das 100 ccm fassende Reservoir g und bestimmt, nachdem man den Optimaldruck hergestellt hat, wiederum in ähnlicher Weise die Exkursionsgrösse des Index. Falls das ursprünglich gewählte Luftvolumen von 100 ccm genügend war, um die Richtigkeit der Formel $A = V. \triangle . 13{,}6$ zu gewährleisten, so muss nun, da das neue Volumen 200 beträgt, die Grösse der Indexexkursion sich gegenüber vorher auf die Hälfte reduziert haben. In diesem Falle kann der bei dem Volumen 100 gefundene Wert der Exkursion der Berechnung zu Grunde gelegt werden, und man hat bloss noch die Exkursion des Index auf cmHg zu aichen und den so gefundenen Wert mit dem Volumen 100 und ausserdem mit 13,6 zu multiplizieren, um den Arbeitswert des Pulses in Grammzentimetern zu finden. Wie diese Aichung der Indexausschläge geschieht, soll nachher noch besprochen werden (vgl. f. S.). Lässt sich jedoch bei den Volumina 100 und 200 die den Volumina umgekehrte Proportionalität der Ausschläge noch nicht feststellen, so muss ein noch grösseres Luftvolumen eingeschaltet werden. In diesem Falle sperrt man das Gefäss g durch die Klemme g' wiederum ab und vergrössert das Volumen nach Oeffnen der Klemme e'' durch weiteres Einpumpen von Luft um weitere 100 ccm, indem man, um bei unserem Zahlenbeispiel zu bleiben, das Wasserniveau in e auf 170 erniedrigt und dann die Klemme e'' schliesst. Nun bestimmt man, nachdem man nochmals den Optimaldruck eingestellt hat, wiederum wie vorher den Ausschlag des Index. Dieser Ausschlag wird, falls sich inzwischen in der Pulsbeschaffenheit nichts geändert hat, gleich sein, wie bei der vorhergehenden Bestimmung, bei welcher das Gefäss g eingeschaltet war, da das Luftvolumen das nämliche (200) ist. Nun nimmt man wieder die Klemme g' weg, wodurch der Luftraum plötzlich von 200 auf 300 vergrössert wird. War das Luftvolumen 200 genügend, um das Gesetz der umgekehrten Proportionalität zur Geltung zu bringen, so muss nun der Indexausschlag auf $^2/_3$ des vorher gefundenen Wertes sinken, da sich die Volumina wie 3 : 2 verhalten. Bei meinen bisherigen Untersuchungen hat sich das Volumen 200 immer als genügend erwiesen. Man kann also nun den bei dem Volumen 200 gefundenen Indexausschlag zur Berechnung benutzen, indem man seinen in Quecksilberdruck ausgedrückten Wert mit dem zugehörigen Luftvolumen 200 multipliziert. Man braucht also jetzt bloss noch den linearen Wert der Indexexkursionen an der Hand des Quecksilbermanometers zu aichen.

1) Da in Folge der schon wiederholt erwähnten leichten Undichtigkeiten des pneumatischen Systems der Index bei abgesperrtem Gebläse fast immer mehr oder weniger rasch sinkt, so handelt es sich bei dieser Ablesung darum, genau den Moment zu erfassen, wo der Index mit seinem tiefsten Stand den Punkt des Optimaldrucks erreicht. Am bequemsten ist es, wenn man so verfährt, dass man den Index zunächst mittels des Gebläses um 2—3 cm über den Ort des Optimaldrucks hinaufpresst, dann das Gebläse absperrt und nun, während der Index langsam spontan sinkt, für die Ablesung den Moment erhascht, wo die Indexexkursionen vom Optimaldruck ausgehen.



Diese Aichung der Indexausschläge geschieht, nachdem man die beiden Manometer durch Absperrung der Manschette pulslos gemacht hat, am besten in der Weise, dass man zunächst den als Optimaldruck bestimmten Indexstand mit dem Quecksilbermanometer aicht, indem man den Index auf den Punkt des Optimaldrucks mittels des Gebläses einstellt und am Quecksilbermanometer den zugehörigen Druck in cm Hg abliest, sodann das Indexmanometer um 2 cm in die Höhe treibt, wiederum den zugehörigen Quecksilberdruck abliest und nun aus diesen Werten den Druckwert eines Millimeters der Indexexkursion für die betreffende Skalenregion berechnet. Steht zum Beispiel bei dem Optimaldruck das Indexmanometer auf dem Skalenteil 12 cm, während das Hg-Manometer 10 cm Quecksilber zeigt, so stellt man nachher das Indexmanometer auf den Skalenteil 14 cm ein und bestimmt hierfür wieder den Quecksilberwert. Nehmen wir an, wir finden hierfür 11,5 cm Quecksilber, so haben wir folgende Berechnung:

2,0 cm des Indexmanometers	=	1,5 cm Hg
0,1 „ „ „	=	0,075 „ „
n . 0,1 cm „	=	n . 0,075 „

Diese Art der Aichung ist zulässig, weil in so nahe stehenden Punkten der Indexskala die lineareVerschiebung des Index dem Druck proportional gesetzt werden kann. Weniger genau würde die Bestimmung ausfallen, wenn man die beiden Endpunkte der Indexexkursion direkt aichen wollte, weil das Quecksilber wegen seiner nicht unerheblichenViskosität so geringen Druckschwankungen nur unsicher folgt.

Man hat nun die gefundenen Werte einfach in die Formel $A = V . \triangle . 13,6$ einzusetzen und würde, um bei dem angeführten Zahlenbeispiel zu bleiben, falls bei 200 ccm Luftvolumen der Index eine Exkursion von 0,2 cm = 0,15 cm Hg macht, erhalten:

$$A = 200 . 0,15 . 13,6 = 408 \text{ Grammzentimeter.}$$

Ich bemerke noch, dass ich mittelst dieser Methode bei meinen bisherigen Untersuchungen bei Gesunden je nach der Statur und dem Alter gewöhnlich Arbeitswerte des Pulses gefunden habe, welche individuell zwischen 300 und 600 Grammzentimetern schwankten, jedoch für den nämlichen Kranken zu verschiedenen Zeiten nur wenig wechselten, was für den Wert der Methode spricht. Jedoch sind die Untersuchungen noch zu wenig zahlreich, als dass ich jetzt schon sichere Mittelwerte angeben könnte. Bei Arteriosklerose und Aorteninsuffizienzen habe ich Arbeitswerte bis 1100 Grammzentimeter gefunden. Die erwähnten Zahlenwerte stimmen in Anbetracht des Umstandes, dass sie nur einen aliquoten Teil der gesamten Herzarbeit darstellen, nicht schlecht mit den in der Physiologie angenommenen Energiewerten der Systole des linken Ventrikels überein, die nach Tigerstedt auf 10 000 bis 20 000 gcm geschätzt werden können.

Gewinnung von Werten für das Pulsvolumen auf sphygmobolometrischem Wege.

Ich möchte hier noch darauf hinweisen, dass man ausser dem Energiewert des Pulses bei der Ausführung der in dem Vorstehenden beschriebenen Messmethode, gleichzeitig auch noch einen Volumwert des Pulses erhalten kann, nämlich den maximalen Volumwert der gestauten Pulswelle im Bereich der Manschette. Man kann nämlich, da man bei



der sphygmobolometrischen Untersuchung sowohl das in dem pneumatischen System pulsierende Luftvolumen als auch die Grösse des dem Pulse entsprechenden Druckausschlages des trägheitsfreien Manometers kennt, aus diesen beiden Grössen ohne weiteres berechnen, wie gross das Blutvolumen ist, dessen Eintritt unter die Manschette diesen Druckausschlag bewirkt. Wenn V das Luftvolumen bei ruhendem Optimaldruck und x das gesuchte Volumen des unter der Manschette pulsierenden Blutes ist, so ist, da nach Mariotte sich die Volumina umgekehrt verhalten wie die Drucke, offenbar dieses x (da das Blut inkompressibel ist) gleich der Volumenverkleinerung des Luftvolumens unter dem Einflusss des Pulses. Das durch den Puls verkleinerte Luftvolumen ist also offenbar V — x. Wenn O der abgelesene ruhende Optimaldruck, das heisst der Manschettendruck unmittelbar vor dem Eintritt des Pulses, △ die pulsatorische Drucksteigerung von diesem Optimaldrucke aus und B der Barometerstand ist, so ist der Enddruck in der Manschette auf der Höhe des Pulses absolut, d. h. unter Berücksichting des Atmosphärendruckes $= O + \Delta + B$ und nun hat man nach dem Mariotteschen Gesetz die Proportion:

$$\frac{V - x}{V} = \frac{O + B}{O + \Delta + B}$$

Wenn zum Beispiel $O = 10{,}0$ cm, $\Delta = 0{,}2$ cm Hg, $V = 200$ cm, so ergibt diese Rechnung für x, das heisst für die Verkleinerung des Manschettenluftvolumens, oder mit anderen Worten, für das eingedrungene Blutvolumen, falls die Messung bei einem Luftvolumen von 200 ccm vorgenommen wurde, ca. 0,5 ccm.

Dass diese Berechnung praktisch zutrifft, konnte ich experimentell durch Versuche von der Art, wie sie auf Seite 26 geschildert worden sind, mittelst der Pravazschen Spritze nachweisen. Ich fand nämlich, dass in der Tat bei den in dem vorhin gewählten Zahlenbeispiel angeführten Daten der Luftraum mittelst der Pravazschen Spritze um einen Betrag von ca. 0,5 ccm verkleinert werden musste, um den gefundenen Indexausschlag zu reproduzieren.

Es scheint mir, dass das so gefundene Pulsvolumen klinische Beachtung verdient. Dasselbe entspricht natürlich einer um so grösseren Arbeitsleistung des Herzens, je höher der Optimaldruck war, bei welchem die Zahlen gewonnen wurden. Es ist natürlich die so gewonnene Volumgrösse des Pulses etwas ganz anderes als dasjenige, was sich zum Beispiel aus dem Flammentachogramm ergibt, das bekanntlich überhaupt keinen eigentlichen Volumpuls gibt, sondern die Kurve der Volumzunahme, das heisst des ersten Differentialquotienten der Volumpulskurve. Ich betone dies, weil in neuerer Zeit das Tachogramm mehrfach zu ganz irrtümlichen Schlüssen im Sinn einer eigentlichen Volumpulskurve verwertet worden ist. Es ist aber das in der erwähnten Weise sphygmobolometrisch gefundene Pulsvolumen auch nicht schlechtweg als



Pulsvolumen oder Flächenintegral der echten Volumpulskurve zu betrachten, weil die Arterie dabei gestaut, somit das Pulsvolumen künstlich beeinflusst ist. Trotzdem hat aber dieser Volumwert zweifellos klinisches Interesse.

Ausserdem möchte ich hier darauf hinweisen, dass das von mir verwendete trägheitsfreie Indexmanometer wahrscheinlich auch über das natürliche Pulsvolumen Aufschluss zu geben vermag. Wenn man nämlich, während die Manschette mit dem Indexmanometer in Verbindung steht, nur so viel Luft in die Manschette pumpt, dass derjenige Druck, bei welchem die Anschläge plötzlich anfangen wesentlich grösser zu werden, das heisst der sog. Minimaldruck nicht erreicht wird, so hat man die Bedingungen zu einer solchen Bestimmung, nämlich zur Beurteilung des echten natürlichen Pulsvolumens verwirklicht. Denn in diesem Fall sind die Arterien durch den unbedeutenden Gegendruck der Manschettenluft noch nicht komprimiert, und die Druckschwankungen, welche man trotzdem in einem empfindlichen Luftmanometer in Form von kleinen Indexexkursionen (welche zu dieser Zeit am Quecksilbermanometer noch völlig fehlen) findet, sind dann das Mass der natürlichen Volumschwankungen der nicht gestauten Arterien. Aus der Grösse dieser Druckschwankungen lässt sich in ähnlicher Weise, wie es oben für die bei Optimaldruck gefundenen Druckschwankungen geschehen ist, das zugehörige Pulsvolumen nach dem Mariotteschen Gesetz berechnen, indem man das in der Manschette vorhandene Luftvolumen berücksichtigt. Nun sind allerdings die Druckschwankungen unter diesen Verhältnissen an dem von mir bisher verwendeten Indexmanometer, das absichtlich nur mässig empfindlich gemacht wurde, nur sehr gering und deshalb nur wenig exakt ablesbar. Aber es scheint mir keine Schwierigkeit vorzuliegen, für diesen Zweck ein viel empfindlicheres Indexmanometer zu verwenden, dessen Ausschläge sich gut ablesen lassen. Denn da die Empfindlichkeit des Indexmanometers nach dem Mariotteschen Gesetze blos von dem Verhältnisse des Kalibers des kapillaren Teils zum Volumen des Luftreservoirs abhängt, so kann in der Tat ein solches Manometer fast beliebig empfindlich gemacht werden. Man wird also mittelst eines solchen empfindlichen Manometers, wenn man ausserdem dafür sorgt, dass für diesen Zweck die Manschette nur so fest angelegt wird, dass die Venen nicht merklich gestaut werden, in der erwähnten Weise einen Volumpulswert des ungestauten Armes erhalten, und ich beabsichtige, die Sphygmobolometrie auch nach dieser Richtung hin weiter auszubauen.

Ich betone dabei noch, dass nach dem, was auf S. 36 ff gesagt worden ist, derartige Volumbestimmungen mit künstlicher Lufteinschaltung, also zum Beispiel bei einem Gesamtluftvolumen von 200 ccm vorgenommen werden müssen, da man nur in diesem Fall vor der daselbst erklärten



Selbstabdrosselung der Pulswelle geschützt ist, aus welcher zu kleine Werte des Pulsvolumens resultieren würden.

Diese beiden Arten von Pulsvolumina, dasjenige des gestauten und dasjenige des ungestauten Armes geben nun gewissermassen die Integration der zugehörigen Volumpulskurve, und also ein übersichtlicheres Resultat als die übrigens technisch schwer zu erlangenden entsprechenden Volumpulskurven, weil hier das Resultat in einer einzigen Zahl ausgedrückt ist. Aehnlich wenn auch nicht ganz gleich verhalten sich ja auch die Energiewerte des Pulses mit ihrer einfachen Zahlennotierung zu den vieldeutigen Sphygmogrammen, welche ja bekanntlich, abgesehen davon, dass sie nur die Druckkurve ohne bestimmten Energiegehalt geben, den kapitalen Fehler haben, mit unbestimmten Ordinaten geschrieben zu sein, welchen Uebelstand ich seinerzeit durch die Aufstellung des absoluten Sphygmogramms, so weit als tunlich, zu eliminieren versucht habe. Es kommt überhaupt bei dieser ganzen von mir inaugurierten energetischen Untersuchung des Pulses, die, wie man sieht, einer sehr weitgehenden Anwendung fähig ist, der ausserordentlich grosse Wert der Energierechnung überhaupt gegenüber der Kraft- oder Druckrechnung klar zum Vorschein, der darin besteht, dass die Rechnungen viel einfacher und die Resultate, weil sie sich in einer einzigen Zahl und völlig eindeutig ausdrücken lassen, viel übersichtlicher sind.

Schlussbemerkungen.

Der Wert der hier vertretenen energetischen Betrachtung und Untersuchung des Pulses dürfte, wie ich mich schon in meinem orientierenden Aufsatz über die Sphygmobolometrie in der Deutschen med. Wochenschrift, 1910, No. 47 ausdrückte, am deutlichsten werden, wenn wir die Messprobleme der Hämodynamik den Messproblemen der Technik an die Seite stellen. Was würden die Techniker und die Konsumenten der wichtigsten Energiequelle der Neuzeit, nämlich der Elektrizität dazu sagen, wenn wir diese Energiequelle blos nach ihrem Potential messen und allenfalls (bei Wechselströmen) die Potentialschwankungen in Form einer Kurve graphisch aufnehmen würden. Offenbar wäre weder dem Techniker, der die Energie zu liefern hat, noch dem Konsumenten, der sie bezieht, mit derartigen Messmethoden gedient. Und doch haben wir uns in der klinischen und auch physiologischen Hämodynamik meist hierauf, auf Messungen des Druckpotentials und der Potentialschwankungen, beschränkt. Derartige Bestimmung geben blos Aufschluss über den Intensitätsfaktor. Aber jede Energiegrösse besteht ausserdem auch aus einem Extensitätsfaktor, der in den bisherigen hämodynamischen Untersuchungsmethoden meist vollständig vernachlässigt worden ist. Wenn auch die Einführung der unblutigen Methoden der Blutdruckmessung gegenüber früher einen grossen Fortschritt bedeutete, so werden wir doch



durch diese Methoden, die in ihrer Technik und auch ihrer landläufigen Nutzanwendung den prinzipiellen Fehler haben, dass sie dynamische Vorgänge rein statisch betrachten, nicht weiter kommen und die energetische Betrachtung und Untersuchung des Pulses, von deren Erweiterungsfähigkeit ich zuletzt einige Beispiele angeführt habe, muss und wird sich Bahn brechen. Denn auch die neueren Versuche, die von den Autoren blos dunkel empfundenen und nicht klar genug als prinzipiell erkannten Lücken durch Berücksichtigung der Pulsamplitude, durch Aufstellung des Amplitudenfrequenzproduktes, den Blutdruckquotienten usw. auszufüllen, fassen das Uebel keineswegs an der Wurzel und ich habe die feste Ueberzeugung, dass nur die energetische Betrachtung in der Hämodynamik, das heisst die Sphygmobolometrie im weitesten Sinn des Wortes uns auf diesem Gebiet zu neuen Fortschritten führen wird.

Es bleibt mir noch übrig, den Vertretern der Physik an unserer Hochschule, den Herren Professoren Forster und Gruner, ferner dem in meiner Arbeit wiederholt zitierten Herrn Dr. Christen für ihre mathematisch-physikalische Unterstützung, sowie Herrn Dr. Feldmann in Moskau für seine Mitarbeiterschaft bei den Untersuchungen über die Fehlerquellen der früheren Methode der Sphygmobolometrie meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Das Instrumentarium für die neue Methode der Sphygmobolometrie wird von der Firma F. Büchi & Sohn in Bern hergestellt.

Nachtrag bei der Korrektur: Die Arbeit von Herrn Dr. Christen über „Neue Wege in der Pulsdiagnostik", welche kürzlich in dieser Zeitschrift erschienen ist, konnte ich nicht mehr berücksichtigen. Ich behalte mir aber vor, später auf dieselbe zurückzukommen.



II.

Aus der medizinischen Universitäts-Klinik in Breslau.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Minkowski.)

Klinischer und anatomischer Beitrag zur Lehre von der chronischen lymphatischen und myeloiden Leukämie.

Von

Privatdozent Dr. **Kurt Ziegler.**

Die Anschauungen über Wesen und Entstehung leukämischer Erkrankung haben im Laufe der letzten Jahre mancherlei Wandlungen durchgemacht. Der Virchowschen Lehre von einer splenischen und lymphatischen Form folgte die Lehre Neumanns, dass alle Leukämien myelogenen Ursprungs seien. In neuester Zeit endlich werden sie allgemein als Systemerkrankungen des myeloiden und lymphatischen Zellsystems aufgefasst, indem man sich vorstellt, dass überall, wo lymphatisches oder myeloides Gewebe lokalisiert und präformiert ist, dieses auf den leukämischen Reiz hin in Wucherung gerät. Indessen sind auch heute noch die Ansichten über das eigentliche Wesen, die Beziehungen zu äusseren Reizursachen sowie den Ausgangspunkt der Erkrankungen noch keineswegs geklärt. Es mag daher gerechtfertigt erscheinen, wenn ich über die in den letzten Jahren gesammelten klinischen und histologischen Erfahrungen an Leukämikern kurz berichte, zumal ich auf Grund experimenteller Untersuchungen schon vor längerer Zeit Stellung zur Histogenese leukämischer Erkrankungen genommen habe. Ich möchte mich dabei zunächst auf die chronischen Verlaufsformen beschränken und auch die einschlägigen Verhältnisse des Kindesalters vorderhand unberücksichtigt lassen, da ich in kurzem auf diese Verhältnisse näher eingehen werde. Die Beobachtungen betreffen sowohl die lymphatische, wie die myeloide Form der Erkrankung.

Fälle lymphatischer Leukämie.

Seit dem Jahre 1904 kamen 14 Fälle chronisch-lymphatischer Leukämie zur Beobachtung, von denen drei starben und obduziert werden konnten. 13 betrafen das männliche, nur einer das weibliche Geschlecht. Ausser einem Kranken von 38 Jahren waren alle schon über 46 Jahre



alt, 8 über 50, 3 über 60, einer 70 Jahre alt. Das klinische Bild war meist das übliche. Es bestand in allgemeiner Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz, im Blut in einer mehr oder weniger hochgradigen Vermehrung der Lymphozyten.

Der Beginn war meist ein schleichender, für den Patienten nur durch die zunehmende Schwellung der Lymphdrüsen bemerkbar, das Allgemeinbefinden war zunächst kaum gestört. Später erst gesellten sich allgemeine Schwäche, zunehmende Blässe und Abmagerung, Schweiss, leichte Druckerscheinungen der Lymphknotenpakete, Oedeme, Obstipation hinzu. Zweimal begann die Erkrankung mehr allgemein mit Mattigkeit, Appetitmangel, Schweissen, Schwindelerscheinungen. Die Beteiligung der einzelnen Lymphdrüsenregionen war wie so häufig, auch hier in mehreren Fällen insofern verschieden, als einmal die Drüsen des Mundbodens, eine präaurikuläre Drüse, die Axillardrüsen einer Seite oder die Inguinaldrüsen zunächst rasches Wachstum zeigten, die anderen Drüsen erst bis zu 2 bis 3 Monaten später hyperplasierten. Fast immer handelte es sich dabei um Drüsen, die schon lange vorher, bis zu 20 Jahren, im Zustand leichter Hyperplasie verharrt hatten.

Aetiologisch liess sich meist nichts Sicheres feststellen, einmal entwickelte sich die Drüsenhyperplasie unmittelbar im Anschluss an eine Angina mit Halsdrüsenschwellung, einmal an ein Gesichtserysipel. Das Wachstum der Drüsen war teils ein langsames, teils ein ganz rapides zu nennen, indem innerhalb 10—14 Tagen explosionsartig mächtige Lymphknotengeschwülste entstanden. Selten machten sich Milzschwellungen für den Patienten selbst fühlbar geltend, objektiv fehlten sie mitunter, waren gering, in einigen schweren Fällen aber ziemlich mächtig. Die Tonsillen waren meist nicht sonderlich vergrössert. Nachweisbare Schwellung fehlte in über der Hälfte der Fälle. Der Harn war meist frei von pathologischen Beimengungen, selten waren Spuren, einmal reichlich Eiweiss bei normaler Harnmenge und normalem spezifischem Gewicht vorhanden, einmal erfolgte der Tod anscheinend unter urämischen Symptomen. Zweimal wurden kolikartige Schmerzanfälle in der Zökalgegend mit Ileuserscheinungen, mächtiger Blähung des Zökums beobachtet, vielleicht Folgen von Darminvagination begünstigt durch retrozökale Drüsenpakete. Nervöse Erscheinungen fehlten, abgesehen von leukämischer Schwerhörigkeit. In der Retina wurde einmal ein leukämisches Infiltrat von hamorrhagischem Hof umgeben nachgewiesen. Gleichzeitig bestanden kleine Retinalblutungen infolge hochgradiger Anämie. Von seiten der Haut war zweimal Pruritus, mehrere Male Hyperhidrosis, einmal eine ganze Aussaat flacher leukämischer, lymphatischer Knoten von Erbsen- bis Bohnengrösse im subkutanen Gewebe des Stammes und der Extremitäten bemerkenswert.

Die Körpertemperatur war bis auf zwei Ausnahmen normal.

Einmal bestand ein ca. $^3/_4$ Jahre anhaltender stark juckender, rasch aufschiessender und kurze oder längere Zeit anhaltender Ausschlag,



Rötung, knotige Schwellung mit geringer Blasenbildung und blutiger Verschorfung.

Von dem gewöhnlichen Bilde der lymphatischen Leukämie abweichend waren zwei Fälle. Der eine zeichnete sich dadurch aus, dass ein ausserordentlich grosser Milztumor bestand, wie er sonst nur bei der myeloiden Form getroffen wird. Daneben fanden sich nur am Halse, dem Nacken und in den Schenkelbeugen einige kleine, äusserlich nicht bemerkbare Drüsenschwellungen. Der Befund war kurz folgender:

Fall I. 46jähriger Stellmacher. Seit dem 20. Lebensjahre Husten; mit 45 Jahren Lungen-Rippenfellentzündung. Beginn der leukämischen Erkrankung vor etwa 4 Monaten mit heftigen Leibschmerzen, aufgetriebenem Leib und Atembeschwerden. Bald darauf Feststellung eines grossen Milztumors. Allgemeine Mattigkeit.

Status: Mittelgrosser Mann mit blasser Hautfarbe und reduziertem Ernährungszustand. Alte Hornhautverletzung am rechten Auge. Am Hals, im Karotidendreieck, den Achselhöhlen und Schenkelbeugen einige kleine weiche, äusserlich nicht hervortretende geschwollene Lymphdrüsen. Lungenspitzen etwas gedämpft, verschärftes Atmen im rechten Unterlappen, kleinblasiger Katarrh. Schleimig-eiteriges Sputum ohne Tuberkelbazillen. Herzbefund normal. Im Röntgenbild Hilusdrüsen. Milz füllt die ganze linke Bauchseite aus und reicht nach rechts bis 10 cm über die Medianlinie hinaus. Urin: etwas Urobilin und Spuren von Albumen. Blut: Rote etwa 4 Millionen, Hämoglobin 55 pCt., weisse Zellen 100000: Pol. Leuk. 6,0 (6000), Lymph. 93,25 (93250), gr. Mon. 0,75 (750), eos. Leuk. 1,0 (1000).

Nach 7wöchiger Röntgenbehandlung, Bestrahlung der Milz, 460 Minuten in 46 Sitzungen, geringe Verkleinerung der Milz, Rückgang der Zahl der Weissen unter 20000. $3^1/_2$ Monate arbeitsfähig, dann Zunahme des Milztumors, Leukozyten 26000, Hämoglobin 55 pCt., Rote 4,13 Mill., 85 pCt. Lymphozyten (22100). Erneute Milzbestrahlung, 745 Minuten. Hämoglobin 65 pCt., weisse 6100. Temperatur dauernd normal. Nach 2 Monaten Hämoglobin 70 pCt., Weisse 12000: Pol. Leuk. 25,5 (3060), Lymph. 73,5 (8920), gr. Mon. 0,25 (300), eos. Leuk. 0,5 (60), Mastz. 0, Normobl. 0,25 (30). Während und nach den Bestrahlungen Auftreten eigenartiger grosser wie gequollener Lymphozytenformen mit hyalinem unregelmässig begrenztem ausgebuckeltem Protoplasma und vergrössertem rundem Kern.

Der zweite Fall ist durch das Fehlen jeglicher Drüsen-Milzschwellung ausgezeichnet.

Fall II. 38jähriger Gepäckträger. In der Jugend gesund. Mit 31—33 Jahren nierenkolikartige Schmerzanfälle. Vor 4 Monaten ähnliche Schmerzen.

1. 12. 1906. Kräftig gebauter gutgenährter Mann. Rechte Pupille weiter als die linke. Keine Spur von Drüsenschwellungen. Leber, Milz nicht vergrössert. Brustorgane ohne Befund. Radialpuls ziemlich gespannt. Urin ohne Befund. Magen motorisch und sekretorisch normal.

Blut: Hämoglobin 80 pCt., Rote 5,12 Mill., Weisse 20400: Pol. Leuk. 28,5 (5814), Lymph. 64,5 (13158), gr. Mon. 5,75 (1173), eos. Leuk. 1,25 (255).

12. 1. 1907. Schmerzen im Epigastrium, hämmernde Kopfschmerzen. Weisse 20000: Pol. Leuk. 32,6 (6520), Lymph. 61,4 (12280), gr. Mon. 4,2 (840), eos. Leuk. 1,6 (320), Mastz. 0,2 (40).

4. 2. 1907. Hämoglobin 90 pCt., Rote 5,98 Mill., Weisse 26800: Pol. Leuk. 35,6 (9540,8), Lymph. 59,6 (15972,8), gr. Mon. 3,2 (857,6), eos. Leuk. 1,0 (286), Mastz. 0,6 (160,8).



6. 3. 1907. Hämoglobin 98 pCt., Rote 3,6 Mill., Weisse 26000: Pol. Leuk. 19,3 (5018), Lymph. 76,4 (19864), gr. Mon. 2,0 (520), eos. Leuk. 2,0 (520), Mastz. 0,3 (78).

Beide Fälle stellen demnach besondere Verlaufsformen lymphatischer Leukämie dar, indem einmal fast nur die Milz an der Hyperplasie beteiligt erscheint, im zweiten Falle jede sichtbare Hyperplasie des lymphatischen Gewebes zu fehlen scheint, vermutlich wesentlich nur eine teilweise lymphatische Markumwandlung besteht. Letzterer zeigte in den subjektiven Beschwerden zeitweise Anklänge an das Krankheitsbild der Polyzythämie, woran auch die Vermehrung der roten Blutkörperchen denken liess.

Was den **Blutbefund** im Allgemeinen betrifft, so trat die lymphatische Hyperplasie stets in einer mehr oder minder starken Vermehrung der kleinen Lymphozyten deutlich zutage. Im einzelnen blieb sie öfters in relativ bescheidenen Grenzen, erreichte nicht das Doppelte der Normalzahl, diese im Höchstmass mit 2500 im Kubikmillimeter bewertet. in anderen Fällen erreichte sie exzessive Grade, einmal bis über 700000. Dabei wechselte die Mächtigkeit der Milz- und Lymphdrüsenhyperplasie erheblich, ging meist nicht der Lymphozytenzahl im Blute parallel, kontrastierte vielmehr vereinzelt in auffälligster Weise. In den Fällen, die in ihrem Verlauf längere Zeit beobachtet werden konnten, war auch die Steigerung der Lymphozytenproduktion an das Blut zeitlich und numerisch sehr verschieden.

So stieg sie in einem Falle von 4300 bei 10000 Gesamtleukozyten innerhalb 6 Monaten auf 17000 bei 22000 Gesamtleukozyten, in einem anderen von 11000 (18000 Gesamtleukozyten) in einem Monat auf 20000 (25000 Gesamtleukozyten), in einem dritten in der gleichen Zeit von 24000 auf 48000 (30000 und 60000 Gesamtleukozyten), einmal in 6 Monaten von 18000 (24000) auf 215000 (220000). Einmal stieg sie innerhalb 4 Jahren langsam nach voraufgehenden durch die Behandlung bedingten Remissionen von 150000 auf über 400000, während gleichzeitig Lymphdrüsen- und Milzschwellung langsam zunahmen. In einem Falle exzessivster zunehmender lymphatischer zum Tode führender Hyperplasie stiegen die Lymphozytenwerte nie über 10—20000.

Die sogenannten Lymphozytenschatten sind, worauf schon Naegeli hingewiesen hat und wie schon das frische Blutbild lehrt, aber auch aus dem Vergleich verschieden sorgfältig angestellter Blutpräparate hervorgeht, wohl stets nur Kunstprodukte, ein Zeichen der grossen Hinfälligkeit und leichten Verletzlichkeit der übermässig gebildeten Zellen.

Was die Frage der sogenannten grossen Lymphozyten betrifft, so sieht man bei jeder Leukämie etwas grössere protoplasmareichere Formen, auch solche mit etwas grösserem Kern. Zum Teil dürften sie wohl jüngeren Formen entsprechen oder identisch mit den Keimzentrumszellen, also Zellen, die sich zur Furchung anschicken, sein, zum Teil sind sie aber auch nur Kunstprodukte. Wirklich pathologische Formen scheinen grosse wie gequollene Zellen mit grösserem rundem Kern und hyalinem unregelmässigem kaum färbbarem Protoplasma. Sie sah ich vereinzelt bei



verschiedenen behandelten Fällen, in relativ grösserer Zahl bei Fall I mit starker Röntgenwirkung. Vielleicht spielen medikamentöse oder Röntgenschädigungen bei ihrer Entstehung eine Rolle. Sie unterscheiden sich nach Kern und Protoplasma deutlich von den grossen Mononukleären mit ihrem Myelozytenkern und dem scharf konturierten feinkrümeligen Protoplasma.

Rückgang der Lymphozyten unter dem Einfluss komplizierender infektiöser Erkrankung ist verschiedentlich beschrieben worden. Er fehlte zweimal bei Angina und Influenza, einmal trat bei einer exsudativen Pleuritis eine Reduktion der Lymphozyten von 17000 auf 6600 ein (22000 auf 9200 Gesammtleukozyten).

Die myeloiden weissen Blutzellen waren wie gewöhnlich relativ stark zurückgedrängt. Ihre absoluten Zahlen waren aber besonders bei den beginnenden Fällen nicht vermindert, sondern oft sogar etwas vermehrt. Mit dem Fortschreiten der lymphatischen Wucherung aber wurde ihre Zahl stets auch absolut geringer, insbesondere die Zahl der neutrophilen Leukozyten bis auf die Hälfte und den dritten Teil vermindert. Die eosinophilen Zellen behielten meist absolut etwas übernormale Werte. Die Mastzellen entsprachen ungefähr der Norm. Die grossen mononukleären ungranulierten wiesen in den leichteren Fällen stets weit übernormale Werte auf, bis auf das dreifache und darüber, nur bei den ausgesprochensten Lymphämien zeigte sich eine zunehmende Verminderung. Neutrophile Myelozyten wurden zweimal vereinzelt beobachtet. Im ganzen wies also der myeloide Apparat in den leichteren beginnenden Fällen nicht nur keine Verminderung, sondern sogar Zeichen vermehrten Wachstums auf, so dass man in gewissem Sinne von einer myeloiden Gegenreaktion sprechen konnte.

Die roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt waren entweder unverändert, oder es bestand geringe Anämie vom sekundären Typus, bei länger dauernden schweren Fällen zeigte sich aber eine ziemlich rasche und starke Verminderung der Roten, einmal bis 1,4 Millionen im Kubikmillimeter. Kernhaltige Rote fehlten oder waren spärlich vertreten, gehörten stets nur dem normoblastischen Typus an. Einmal bestand vorübergehend erhebliche hämorrhagische Diathese mit Schleimhautblutungen (Nase, Zahnfleisch, Darm).

Die **histologischen Wachstumsvorgänge** konnten an drei Fällen genauer verfolgt werden, über die im folgenden berichtet werden soll. Das histologische Material zu diesen Untersuchungen wurde mir in liebenswürdigster Weise von Herrn Geheimrat Ponfick zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank ausspreche.

Fall III. Franz D., 51jähriger Maurer.

Klinische Behandlung 17. 10. bis 19. 11. 04. Familienanamnese ohne Besonderheit. In der Kindheit gesund. Mit 21 Jahren Abdominaltyphus. Mit 48 Jahren rheumatische Schmerzen in Armen und Beinen mehrere Monate lang. Jetzige Erkrankung begann angeblich im Anschluss an einen Fall, vor etwas über 1 Jahr. Seitdem Brust-



und Kreuzschmerzen, allgemeine Schwäche, unregelmässiger Stuhlgang. Seit ca. 14 Tagen Anschwellung des Leibes. Geringe Abmagerung. Starke Schweisse.

Status am 17. 10. 04: Allgemeine Blässe, reduzierter Ernährungszustand, Schweisse. Hals: erbsen- bis kleinkirschgrosse Drüsenstränge, eine wallnussgrosse Drüse in der linken Supraklavikulargrube. Leistendrüsen beiderseits bis Kirschgrösse. Milz den Rippenbogenrand bis 3 Querfinger überschreitend. Oberhalb des Nabels zu beiden Seiten der Wirbelsäule grobknotige Tumoren fühlbar, ebenso in rechter Ileozökalgegend. In der Kreuzbeinaushöhlung drei kastaniengrosse Lymphknoten. Meteorismus. Kein Aszites, keine Lebervergrösserung. Neurologisch keine Veränderungen. Rachenorgane, besonders Tonsillen unverändert. Anämisches Herzgeräusch, etwas rigide periphere Arterien. Urin ohne Besonderheiten. Knochen etwas klopfempfindlich. Erythrozyten 2,5 Mill. Hämoglobin 20 pCt. Leukozyten 250000. Mikroskopisch Poikilozytose, fast nur kleine Lymphozyten, vereinzelte neutrophile Leukozyten.

Verlauf: Vorübergehend pruriginöses Exanthem an Hals und Thorax. Einigemale Nachts Schmerzen im Abdomen.

Röntgenbestrahlung von Milz und Drüsentumoren vom 21. 10. bis 18. 11. 04, im Ganzen 560 Minuten, Erythozyten steigen bis 3,5 Mill., Hämoglobin bis 80 pCt., spezifisches Gewicht 1048, Leukozyten kaum beeinflusst, 136000, dann wieder 230000, 155000, zuletzt 240000. Mikroskopisch stets typisch lymphatisch leukämisch. Zeitweise kernhaltige Rote, Normoblasten. In den letzten Tagen der Behandlung Durchfälle. Temperatur stets normal. Urin frei.

Pat. verliess am 19. 11. 04 die Klinik. Zu Hause rapide Verschlechterung, anscheinend urämische Symptome, 3 Tage Anurie. Exitus am 26. 11. 04.

Sektion am 28. 11.: Anämische Leiche. Herz und Lungen ausser Hypostase und Oedem der Lungenunterlappen nichts Besonderes. Milz etwas, Leber in Mamillarlinie um 2 Querfinger den Rippenbogen überschreitend. Leber auf dem Durchschnitt keine deutlichen Infiltrate.

Milz: Kapsel etwas verdickt, runzlig, Follikel deutlich, Pulpa hellrot, Trabekel kaum erkennbar. Pankreas ohne Besonderheiten. Beide Nieren am oberen Pol von mächtigen Lymphknoten umgeben, auf denen die unveränderten Nebennieren ruhen. Nierenkapsel gut abziehbar, Rinde etwas trüb, verbreitert, Marksubstanz zyanotisch, Nierenbecken wenig getrübter Inhalt. Geschlechtsorgane ohne Besonderheiten. Gehirn, Darm nicht seziert. Knochenmark rot.

Lymphdrüsen: Am Hals oberflächliche und tiefe Drüsen bis Kirschgrösse geschwollen, ebenso Klavikular- und Axillar- und Inguinaldrüsen. Bronchialdrüsen Kirsch- bis Walnussgrösse, zum Teil schiefrig induriert. Mediastinaldrüsen enorm geschwollen, auf dem Querschnitt von Bindewebssepten durchzogen. Periportaldrüsen über Wallnussgrösse. Retroperitonealdrüsen mächtig vergrössert, Aorta eingemauert, ziehen sich beiderseits bis über die Nieren hin und nach rechts unten bis zur Gegend des Processus vermiformis, bilden hier Knoten von Kleinapfel- bis Apfelsinengrösse, auf dem Durchschnitt derbe Bindegewebssepten. Alle Drüsen frei, nicht verwachsen, auf dem Durchschnitt markig weisslich bis blassrötlich.

Mikroskopische Untersuchung: Drüsen von verschiedensten Gegenden gleich: reine lymphatische Hyperplasie. Kein deutlicher Unterschied zwischen Follikel- und Marksubstanz. Kapsel von Lymphozytenzügen durchsetzt, Bindegewebe und besonders Fettgewebe der Nachbarschaft von Lymphozyten infiltriert. Manche Lymphgefässe von Lymphozyten geradezu thrombosiert. Manche Zellzüge, besonders in der Kapsel in Degeneration begriffen, anscheinend durch Kompression. Einige Knoten durch derbere Bindegewebsbündel in Lappen und Läppchen geteilt. Bindegewebe mit Lymphozytenzügen infiltriert. Einige Lymphknoten weisen mehr Bindegewebszüge auf, die zum Teil ödematös, andere leicht entzündliche Veränderungen: Erweiterung



von Lymphgängen, Zerfallserscheinungen der Lymphozyten, Auftreten grosser desquamierter Endothelien, wie sonst bei entzündlicher Drüsenveränderung, Quellung der bindegewebigen Stützzellen, einige polymorphkernige Leukozyten und Erythrozyten. Die desquamierten Endothelien häufig mit Zeichen von Schwellung und Vakuolisierung und Zerfall. Bronchialdrüsen: Pigment wesentlich an die Randpartien gedrängt, zum Teil hyalines kernarmes Bindegewebe, zahlreiche extravasierte Erythrozyten, sonst reine Hyperplasie.

Milz: Unterschied von Follikeln und Pulpa verwischt, gleichmässig lymphatisches Gewebe, keine Keimzentren. Trabekel deutlich. Blutgehalt wechselnd. Einzelne Bluträume von Lymphozyten gänzlich verstopft. Stellenweise hellere, kernärmere Partien infolge beginnender bindegewebiger Induration. Sehr auffällig in allen Schnitten einzelne oder mehrere grosse, grossen ungranulierten myeloiden Zellen gleichende Zellen.

Leber: Kapillaren etwas, zum Teil erheblich ausgedehnt, reichlich Lymphozyten enthaltend. Periportales Gewebe etwas gelockert, ödematös durchtränkt, nicht gewuchert, von Lymphozyten dicht infiltriert und dadurch zum Teil stark ausgedehnt. Vereinzelt extravasierte Erythozyten. Nirgends Uebergreifen auf das Leberparenchym. Die perivaskulären Lymphscheiden der Leberkapillaren meist frei.

Knochenmark von Sternum und Rippe: Ueberwiegend lymphatisches Gewebe. Deutlich zwei Prozesse: einmal lymphatische Umwandlung, ausgesprochen herd- und strichförmig von vielen Zentren aus peripher fortschreitend, sodann Atrophie des Myeloidgewebes, besonders deutlich in der Peripherie der lymphatischen Herde. Reste von Myelozyten und Riesenzellen, relativ viel eosinophile Leukozyten und Myelozyten. Zahlreiche kleine ganz von Zellen entblösste Partien. Im Rippenmark Konfluenz der lymphatischen Herde, daher mehr gleichmässige lymphatische Umwandlung, dazwischen aber etwas mehr myeloide Zellreste. Zwischen Periost und Knochen zum Teil auch lymphatische Zellzüge mit einigen Myelozyten, Infiltration auch zwischen den lockereren Maschen des Periostgewebes. An Stelle des Eintritts eines Vas nutricium deutliches Auswachsen des hauptsächlich lymphatischen Markgewebes.

Schilddrüse: Kolloidreich, in den Lymphspalten der bindegewebigen Septen geringe Lymphozyteninfiltration. Trachea: In der lockeren Submukosa Lymphozytenzüge. Schweissdrüsen zum Teil intakt, zum Teil wenig oder fast ganz von Lymphozyten infiltriert unter Desquamation und Zerfall der Drüsenepithelien. Arteria laryngea: Intimaverdickung und starke Mediaverkalkung. Aorta: Herdförmige Sklerose; in äusserer Mediaschicht um ein Vas vasorum etwas Auflockerung des Gewebes mit einigen extravasierten Lymphozyten. Im lockeren Adventitiagewebe einige Lymphozytennester. Lunge: Kleine Lymphozytenherde in der Umgebung grösserer Bronchien, ziemlich viel Pigment. Venen zum Teil strotzend mit Lymphozyten gefüllt, durchweg mehr Lymphozyten als in Arterien.

Nieren: Unter der Kapsel, in der Rinde und in den Markkegeln, besonders auch der Umgebung der Hilusgefässe und im Binde- und Fettgewebe des Nierenbeckens Lymphozyteninfiltrate. Glomerulonephritis mit Kapselverdickung, zum Teil Erweiterung der Kapselräume, mit hyaliner Degeneration der Kapillaren und völliger Verödung der Glomeruli, Atrophie der zugehörigen Harnkanälchen. Kapillaren zum Teil, besonders Vasa afferentia, in der Umgebung verödeter Glomeruli, mächtig erweitert, von Lymphozyten nahezu verstopft, daneben andere fast leere Kapillaren. Harnkanälchen zum Teil in Degeneration resp. Atrophie begriffen, vereinzelte Lymphozyteneinwanderung, sonst ohne Veränderungen.

Nebennieren: Frische Markblutung mit teilweiser Zerstörung der Markzellen, keine Lymphozyteninfiltrate. Umgebendes Binde- und Fettgewebe zeigt kleine Lymphozyteninfiltrate.



Fall IV. Hugo St., 53 jähriger Glasermeister.

In der Jugend skrofulös, Masern, Windpocken und Ruhr. Seit dem 24. Lebensjahr Katarrh mit heftigem trockenem Husten. Mit 41 Jahren Furunkulose, 17 Furunkel. Mit 42 Jahren Gesichtsrose, damals allgemeine Lymphdrüsenschwellung. Im Anschluss an Erkältung und Halsentzündung allmählich zunehmende allgemeine Drüsenschwellung, seit 4 Wochen Milzschwellung festgestellt. Seitdem Appetitlosigkeit, Mattigkeit.

Status am 20. 2. 06: Gross, grazil gebaut, mässiger Ernährungszustand. Drüsen: submaxillar, submental, präaurikular, seitlichen Hals-, Nacken-, Supraklavikular-, Axillar-, Inguinaldrüsen Pakete und Ketten von Haselnuss- bis Taubeneigrösse. Brustorgane ohne Besonderheiten. Milz: vorderer Rand in Mitte zwischen Rippenbogen und Nabel. Leber in Mamillarlinie ein Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Urin ohne Besonderheiten.

Blut: Hämoglobin 90 pCt. Erythrozyten 4,312 Mill. Leukozyten 323000. Mikroskopisch fast ausschliesslich kleine, z. T. etwas grössere Lymphozyten, vereinzelte Myelozyten, fast gar keine normalen polymorphkernigen Leukozyten, keine Eosinophile.

Verlauf: Röntgenbestrahlung von Milz und Axillardrüsen.

28. 2. 06: Hämoglobin 90 pCt. Erythrozyten 4,464 Mill. Leukozyten 318000. Drüsen unverändert.

22. 3.: Hämoglobin 112 pCt. Erythrozyten 4,93 Mill. Leukozyten 164000.

6. 4. bis 17. 6.: Aus der Behandlung entlassen.

17. 6.: Seit 7. 6. linksseitige Unterlappen-Pneumonie. Milz nach unten bis Nabelhöhe, median 3 Querfinger bis an die Mittellinie. Drüsenschwellungen bis auf einige bis kirschgrosse Drüsen in den Achselhöhlen und Leistenbeugen und kleinere im Nacken und am Boden der Mundhöhle verschwunden. Hohes Fieber. Blut: Hämoglobin 75 pCt. Erythrozyten 2,9 Mill. Leukozyten 268000.

20. 6.: Exitus letalis. Im ganzen 730 Minuten bestrahlt.

Sektionsergebnis: Haut des linken Hypochondriums bräunlich pigmentiert. Axillaren Drüsen bis sperlingseigross. Pleurablätter an beiden Lungenspitzen verwachsen, links flächenhaft auch mit Herzbeutel verwachsen. Mediastinales Bindegewebe ödematös. Herzhöhlen dilatiert, Muskulatur graubraunrot. Linker Lungenunterlappen graurot, hepatisiert, fibrinöse Bronchitis. Oedem des linken Oberlappens, Spitze schiefrig induriert, Pleura verdickt. Halslymphdrüsen bis Taubeneigrösse, blass z. T. gerötet.

Leber: Zahllose kleine Lymphome, stark vergrössert. Netz mit Milz, linker seitlicher Bauchwand, Dünndärmen verwachsen, Verwachsungen zwischen Milz und linkem Leberrand.

Milz: Kapsel an Verwachsungsstellen kallös verdickt. Grösse: 26 : 14 : 9 cm. Pulpa gleichmässig dunkelgraurot, Follikel mässig deutlich, blutreich. Milzvene bleistiftdick. Pankreas ohne Besonderheiten. Epigastrischen Drüsen stark geschwollen. Am Leberhilus eine Drüse von 8 cm Länge, 4 cm Breite, 2,5 cm Dicke. Nieren zyanotisch, schlaff, in Oberfläche weissliche, verschwommene Flecken. Nebennieren gross. Beckenorgane ohne Besonderheiten, Drüsen geschwollen. Darmfollikel überall etwas geschwollen. Leichte Verfettung und Verdickung der Aorten-Intima. Gehirn: eitrig-fibrinöse Leptomeningitis.

Mikroskopischer Befund: Lymphdrüsen von 8 verschiedenen Stellen: Im ganzen überall die gleiche homogene lymphatische Zellwucherung, stellenweise Kernteilungsfiguren. Kapsel z. T. deutliche Abgrenzung, z. T. infiltriert mit Lymphozyten. Einige Knoten von derberen oder ödematös gelockerten Bindegewebssträngen durchzogen, in Läppchen geteilt. Diese vielfach von Lymphozyten infiltriert. Umgebendes Binde- und Fettgewebe zeigt mässige Lymphozyteninfiltration. Gefässe z. T.



strotzend mit Erythozyten und wenig Lymphozyten, z. T. fast nur mit Lymphozyten angefüllt. Letztere öfter Zeichen von Zerfall der Lymphozyten in eine feinkörnige blau gefärbte Masse. Adventitia einiger kleiner Gefässe stark gelockert, dicht von Lymphozyten peritheliomartig infiltriert. Einzelne Arterien fibrinöse Gerinnsel, die Wände z. T. auch hyalin degeneriert. Bronchialdrüsen pigmenthaltig.

Milz: gleichmässig lymphatisches Gewebe. Follikel und Pulpagewebe nicht unterscheidbar. Mässiger Pigmentgehalt. Eine fleckige Blutung im Schnitt. Trabekel erkennbar, z. T. aufgelockert und durch lymphatische Zellstränge aufgesplittert. Stützsubstanz stellenweise ödematös gequollen. Sehr selten eine grosse oder mehrere myeloiden Zellen ähnliche Zellen. Vereinzelte Zerfallserscheinungen an Lymphozyten.

Leber: Periportalgewebe mächtige Lymphozyteninfiltrate, so dass nur die Gallenkapillaren inselförmig zu unterscheiden sind. Gefässe und Kapillaren dilatiert. Wände der grösseren Gefässe der Hilusgegend stark infiltriert. Die lymphatische Wucherung geht z. T. bis an die Intima, so dass flächenhafte und bucklige Vorwölbungen in das Gefässlumen hinein entstehen, Endothelien z. T. desquamiert. Subkapsulär gegen die Leberläppchen vordringende Lymphozyteninfiltrate. Auch vom periportalen Gewebe aus stellenweise Vordringen von Lymphozyten längs der Lymphspalten der Kapillaren, so dass einzelne Läppchen sequestriert, die Leberzellen degeneriert, ein Teil der Läppchen schliesslich von Lymphozyten eingenommen wird. Auch Eindringen in und längs der Leberkapillaren.

Knochenmark von Wirbel und Rippen: Diffuse Durchsetzung mit lymphatischen Zellen. Reste myeloiden Gewebes in kleinen Herden oder mehr diffus ohne lymphatische Einlagerung oder mit beginnender Lymphozyteneinsprengung. Manche Stellen ganz gemischt, darunter relativ viel eosinophile und Riesenzellen. Oft auf einer Seite eines Knochenbälkchens rein myeloides, auf der anderen rein lymphatisches Gewebe. Relativer Reichtum an Riesenzellen. Im Periost Züge von Lymphozyten. Die kleinen Haversschen Kanälchen bald rein myeloid, bald rein lymphatisch. Im ganzen auch hier herdförmige Ausbreitung der Lymphozyten.

Submaxillaris: in den Bindegewebssepten geringe Lymphozyteninfiltration. Herzmuskel: Gefässe, besonders Venen erweitert, Bindegewebe leicht ödematös, keine Infiltrate.

Gehirn: Pialgefässe und Kapillaren weit mit zahlreichen Lymphozyten, aber daneben auch mit auffallend viel polymorphkernigen Leukozyten, auch grossen Mononukleären. Arachnoideales Gewebe: eitrig-fibrinöse Entzündung durch Infiltration mit typischen polymorphkernigen Leykozyten, auch einigen grossen Mononukleären. Angrenzendes Gehirngewebe schlechte Kernfärbung.

Fall V. Magdalene J., 52jährige Frau.

Vater und zwei Brüder an Lungenleiden gestorben. Früher gesund. Seit 3 Jahren Menopause. 12 Partus, zwei Kinder leben und sind gesund. Beginn der jetzigen Erkrankung Weihnachten 1904 mit Gefühl von Spannung im Leib, starkem Schweiss. Ende Februar 1905 Drüsenschwellung in Leistenbeugen, dann in Achselhöhlen. Mitte März in Nackengegend. Abmagerung. Pollakurie.

Status am 15. 4. 05: Reduzierter Ernährungszustand, Blässe der Haut und Schleimhäute. Nacken, Hals, Supraklavikulargruben erbsen- bis haselsnussgrosse, frei bewegliche, nicht schmerzhafte Lymphknoten-Pakete, in Axillen und Leistenbeugen bis walnussgross. Höheren Sinnesorgane ohne Besonderheiten. Links ein kleines Pleuraexsudat. Lungen sonst ohne Besonderheiten. Herzaktion beschleunigt. Abdomen aufgetrieben. Kein Aszites. Leber ca. 10 cm in Mamillarlinie den Rippenbogen überschreitend, seitlich rechts bis nahe an Spina iliaca ant. sup.

Milz bis 1 Querfinger an Mittellinie, nach unten bis an Verbindungslinie zwischen Nabel und Spina iliaca ant. sup., derb, Krepitation bei Atem-



verschiebung. Urin: Urobilin +, sonst nihil. Blut: Hämoglobin 75 pCt., Erythrozyten 3,58 Mill. Leukozyten 26800, weit überwiegend kleine Lymphozyten.

Verlauf: Klinisch beherrscht von dem Bilde zunehmender Herzschwäche mit tachykardischen Anfällen. Bronchitis, Dyspnoe, kleiner flatternder Puls, Tachykardie einmal, 3 Tage anhaltend, Verdoppelung der Frequenz häufiges Erbrechen, frustrane Herzkontraktionen. Pleuritische Transsudate, bald Aszites.

Punktion des Aszites am 20. 6. 05: 2300 dunkler fleischwasserfarbener Flüssigkeit von spez. Gew. 1011, viel Erythrozyten, wenig Leukozyten. Dyspnoe steigt, Oedem der Beine, Puls hochgradig irregulär, klein. 30. 6. 05. Exitus letalis.

Blutbefund: Hämoglobin zwischen 75 und 85 pCt. Erythrozyten zwischen 2,9 und 4,2 Mill., Leukozyten meist über 20000, gegen das Ende 13800. Lymphozyten zwischen 56 und 70 pCt. Polynukleäre Leukozyten zwischen 33 und 25 pCt. Grosse Mononukleäre zwischen 7,5 und 3 pCt. Eosinophile Leukozyten 3—3,0—0 pCt. Vereinzelt Mastzellen und ab und zu neutrophile Myelozyten, wechselnd Normoblasten.

Temperatur: ab und zu unregelmässiges Fieber.

Röntgenbehandlung: Bestrahlung der Milz, im ganzen 1040 Minuten, Rückgang der Leukozytenzahl, Tumoren unbeeinflusst.

Sektionsergebnis: Oedem der Extremitäten, der Vulva, punktförmige Hämorrhagien der Haut am Halse. Schwellung sämtlicher Lymphknoten. Schwellung der Darmfollikel, der Tonsillen. Grosser Milztumor. Milz-Lebervenen von lymphomatösen Tumoren umschlossen. Hydrothorax, Aszites, Atelektase beider Lungenunterlappen, rechts pleuritische Verwachsungen. Kleines Lymphom im rechten Lungenunterlappen. Schleimhautlymphom des rechten Hauptbronchus. Katarrhalische Bronchitis und Tracheitis und Laryngitis. Leber: diffuse kleine Lymphome. Beginnende fibröse granuläre Peritonitis mit dicken kallösen Verwachsungen aller Organe, besonders von Milz und Zwerchfell. Beginnende adhäsive Perikarditis.

Bakteriologischer Befund: Aus Milz und Knochenmark reichlich gramnegative, etwas längliche Diplokokken zu züchten.

Untersuchung auf Fett: Leber: Zellen durchweg stark verfettet, Mediamuskelzellen der Gefässe verfettet. Starker Fettgehalt der Ganglienzellen in der Umgebung des Kerns und auch in den Zellfortsätzen, Verfettung der Gefässwandzellen. Milztrabekel, Bindegewebe der Kapsel zum Teil verfettet. Herzmuskel stark verfettet, Media der Gefässe zum Teil verfettet, auch die Kapillargefässwandzellen. Nieren: Glomeruli zum Teil stark verfettet. Epithel der gewundenen Kanälchen, besonders der Henleschen Schleifen und der Sammelröhren stark verfettet.

Mikroskopischer Befund: Lymphdrüsen im allgemeinen diffuse lymphatische Hyperplasie, mit teils scharfer, teils undeutlicher Abkapselung.

Eine Drüse, die sich offenbar in ursprünglichem Fettgewebe entwickelt hatte und in das periphere Fettgewebe unscharf weiter ausbreitet, ist bemerkenswert durch das Verhalten der Fettzellen. Im lymphatischen Gewebe Züge, Streifen von lockerem Bindegewebe mit Gefässen, Lymphozyten und extravasierten Erythrozyten. Zwischen den Fasern ganze Reihen oder vereinzelte grosskernige Zellen, das Protoplasma scharf abgerundet oder unregelmässig begrenzt, zum Teil mit einer Bindegewebsfaser in Verbindung, von feinkrümeliger Beschaffenheit. Kerne wie die der Bindegewebs- bzw. Fettzellen. Die Zellen gleichen völlig den durch ödematöse Zustände veränderten Fettzellen. Sie sind deutlich phagozytär, enthalten oft 6—8 oder mehr Lymphozyten oder auch Erythrozyten. Fettzellkerne oft an die Peripherie gerückt. Fettzellen der Umgebung durch die einwuchernden Lymphozyten förmlich isoliert, abgerundet, so dass sie durch Oedemlücken von den Bindegewebsfasern isoliert sind.



Eine andere Drüse zeigt ähnliche Veränderungen, dazu kleine miliare Degenerationsherde, epitheloide Zellen oder kleinste Nekrosen, einmal eine Riesenzelle mit zahlreichen randständigen kleinen Kernen.

Kleine Bronchialdrüse mit rechtsseitigem Hauptbronchus: Bronchialdrüse pigmenthaltig, reine lymphatische Hyperplasie, reicht bis an den Knorpel des Bronchus heran. Dieser intakt, in Mukosa und Submukosa grosser lymphatischer Zellknoten, der die Bronchialwand stark vorbuckelt. Schleimdrüsen der Submukosa zum Teil von Lymphozyten ersetzt. Lymphozyten dort etwas grösser. Epithel des Bronchus in den Ausführungsgängen der Schleimdrüsen zylindrisch, wo lymphatische Wucherung bis dicht heranreicht, plump zylindrisch bis kubisch, wo die Schleimdrüsen der Tiefe zerstört, geschichtetes Plattenepithel.

Die gleichen Verhältnisse bei einer Drüse am Oesophagus: Muskulatur, Schleimdrüsen, Submukosa, Mukosa bis ans Epithel von lymphatischer Zellwucherung durchsetzt.

Milz und Zwerchfell durch weissliche dichte Verwachsung verbunden. Milz: Mächtige gleichmässige lymphatische Wucherung, fleckweise Pulpagewebe mit weiten Bluträumen, Follikel nicht erkennbar. Zerstreut miliare nekrotische Herde mit peripheren epitheloiden Zellen. Selten eine grössere Zelle, vielfach grosse Phagozyten mit Erythrozyten und Lymphozyten. Beginnende bindegewebige Induration von den Trabekeln aus. Kapsel stark verdickt, teils hyalines Bindegewebe, teils von Lymphozyten durchwuchert, so dass stellenweise unscharfe Begrenzung gegen die Umgebung. Zwischen Kapsel und Zwerchfell lockeres maschiges Bindegewebe, zum Teil ödematös. Die Gewebsmaschen völlig von kleinen Lymphozyten eingenommen. Lymphozytenhaufen und -Züge setzen sich auch zwischen die Muskelbündel des Zwerchfells fort. Vereinzelte eosinophile polymorphkernige und mononukleäre Zellen.

Leber: Enorm ausgebreitete lymphatische Wucherung im periportalen Gewebe, Gallengänge bis ans Epithel dicht von Lymphozyten umschlossen. Lebergewebe verdrängt, selten leicht infiltriert. Leberkapillaren ziemlich reichlich, doch wechselnd Lymphozyten enthaltend. Lymphatische Wucherung am stärksten im Hilusgebiet, Gefässe und Nerven von Lymphozyten umscheidet, einige Nerven zeigen in Peri- auch Endoneurium Lymphozytenhaufen und -Stränge. Zum Teil auch in Wänden grösserer Gefässe in Adventitia und Media, selten auch unter Intima kleine Lymphozytennester. Endothelien teilweise desquamiert mit Zeichen von Phagozytose.

Knochenmark vom Femur makroskopisch kleine bis erbsengrosse Zysten. Mikroskopisch zahlreiche nekrotische Partien mit beginnender oder fortgeschrittener zentraler Zellauflösung und Höhlenbildung, Begrenzung durch Markzellen, keine Bindegewebswucherung. In Kapillaren und nekrotischen Partien reichlich Stäbchen. Starke lymphatische Marckumwandlung, ausgesprochen herdförmig, peripher sich ausdehnend, eosinophile Zellen relativ zahlreich. Reste rein myeloiden oder gemischten Gewebes, ziemlich viel Riesenzellen.

Dünndarm: Agminierte Follikel mächtig gewuchert, Schleimhaut, umgebende Submukosa und lockeres Serosagewebe stark von Lymphozyten durchsetzt, zum Teil auch äussere Muskelschicht. In Mukosa auch eosinophile, meist zweikernige Leukozyten. Darmstück mit stark verdickter Serosa: Zwischen den derben Bindegewebsbündeln starke lymphatische Infiltration.

Dickdarm: Solitäre Follikel hyperplasiert, einzelne grosse endothelartige Zellen. Wand sonst wie Dünndarm. In Mukosa reichlich Plasmazellen und zahlreiche eosinophile Leukozyten. In Submukosa stellenweise kleine Nester grosser schwach gefärbter Zellen (Endothelien der Lymphgefässe?).

Schilddrüse kolloidreich, sonst ohne Besonderheiten.

Gehirn: Geringe Lymphozyteninfiltration der Pia, die perivaskulären Lymphräume weit.



Herzmuskel, linker Ventrikel: Starkes Oedem, in den Fasern zentrale Vacuolen, Kernquellung. In bindegewebigen Interstitien stellenweise mässige Lymphozyteninfiltration, selten dichteres Zellknötchen. Vereinzelt im Muskelgewebe selbst, besonders nahe dem Epikard lymphatische Zellknötchen, zentral Zerfall der Muskelzellen und -Kerne, Bildung epitheloider Herde, keine polymorphkernigen Leukozyten. Im Epikard mässige, an Intensität wechselnde lymphatische Infiltration. Fettgewebe in Schwund begriffen. Lymphozyten zum Teil vergrössert. Protoplasma unregelmässig. Einige einkernige lymphozytenähnliche Zellen mit eosinophiler Körnelung.

Rechter Vorhof an Umschlagsstelle des Perikards: dieses mit Lymphknoten verwachsen. Lymphknoten zeigen diffuse Hyperplasie mit schwarzem Pigment. Perikardblätter ödematös gelockert, zum Teil mächtig lymphatisch infiltriert. Muskulatur ebenfalls ödematös, Interstitien mit Lymphozyten durchsetzt. Einmündende Nervenbündel von Lymphozyten umscheidet. Ganglienzellen in Quellung. Protoplasma zum Teil in beginnender Auflösung. Desquamation der Endothelien des Epikards. Lymphozyten zum Teil vergrössert. Bindegewebszellen im gelockertem Epikard zum Teil frei; Tendenz zur Abrundung.

Pankreas: Verwachsen mit mächtig hyperplasiertem Lymphknoten. Pankreas am Rand zum Teil zerstört bzw. in lymphatischer Wucherung aufgegangen, zum Teil Reste gleich Inseln im lymphatischen Gewebe. Weiterverbreitung der Lymphozyten im interstitiellen Bindegewebe. Nerven, Gefässe, Venen und Arterien vollkommen von Lymphozyten eingeschlossen. Stellenweise Blutpigment. Viele kleine und dünnwandige Venen voll von Lymphozyten, neben Erythrozyten. In Arterien im Gegensatz dazu auffallend wenig Lymphozyten. Viele Pankreasepithelien einzeln oder zu wenigen durch eindringende Lymphozyten isoliert und schliesslich aufgelöst. Im lymphatischen Gewebe ausserhalb des Pankreas überall Züge und Haufen oder vereinzelt grosse, zum Teil stark Lymphozyten phagozytierende Zellen, ein Teil deutlich von einem feinen Bindegewebsfäserchen begrenzt, offenbar frühere Fettzellen darstellend.

Nieren: Im Beckenbindegewebe strichförmige lymphatische Einlagerungen, in geringem Grade auch in der Rinde dicht unter der Kapsel. Vereinzelte dilatierte Harnkanälchen mit hyalinen Zylindern. Selten hyalin degenerierter Glomerulus oder verdickte Kapsel von einigen Lymphozyten umgeben.

Lunge mit pleuritischer Auflagerung, etwas ödematös. Kapillaren weit, bluthaltig, Desquamation der Alveolarepithelien. In der Umgebung grösserer Gefässe oder Bronchien hier und dort lymphatische Zellknötchen.

Pleuritische Auflagerung bestehend aus gefässhaltigem lockerem ödematösem Bindegewebe, flächenhaft oder mehr maschen-strangförmig angeordnet. Stränge vom Pleuraepithel aus mit Epithelzellen besetzt, die in lebhafter Wucherung und Desquamation, öfters mehrere Zellagen, zum Teil Lymphozyten phagozytierend, oft 2 bis 3kernig, kleine Zellnester von 5 und mehr Zellen bildend. Letztere auch besonders zwischen weniger locker gefügten Bindegewebsmaschen. Daneben dichte oder geringe lymphatische Zellinfiltrationen, einige Plasmazellen, zwei Riesenplasmazellen. In den Bindegewebssträngen stellenweise zahlreiche polymorphkernige Leukozyten.

In den ersten beiden Fällen handelt es sich um typische, weit vorgeschrittene lymphatische Leukämien mit starker Lymphozytenvermehrung im Blut. Der Tod trat einmal anscheinend unter urämischen Erscheinungen ein, im zweiten Fall infolge Pneumonie und eitriger Leptomeningitis. In diesem Fall ist die hohe Lymphozytenzahl des Blutes (268000) trotz bedeutenden Rückganges der Lymphdrüsen- und Milzschwellung sehr auffällig. Offenbar stammte die reichliche Lymphozytenproduktion im wesentlichen aus dem lymphatischen, nicht bestrahlten Knochenmark.



Die begleitende Pneumonie und Meningitis beeinflusste diese Zellproduktion nicht. Im dritten Fall blieb die Lymphozytenvermehrung im Blute in relativ bescheidenen Grenzen, während die hyperplastischen Wucherungsvorgänge ganz ausserordentliche Grade angenommen hatten. Der Tod erfolgte an einer sekundären septischen Erkrankung. Ausserdem bestanden chronisch adhäsive deformierende Entzündungszustände der serösen Häute. Klinisch am bemerkenswertesten waren stark dyspnoische Zustände mit zunehmender Herzschwäche und tachykardischen Anfällen.

Betrachtet man nun die histologischen Veränderungen, so ist am bemerkenswertesten die diffuse Hyperplasie der lymphatischen Apparate und die lymphatische Umwandlung des Knochenmarks. Dazu gesellen sich lymphatische Einlagerungen in die verschiedensten Organe, in erster Linie die Leber.

In Milz und Lymphdrüsen sieht man eine gleichmässige Wucherung lymphatischen Gewebes, so dass Mark- und Rindensubstanz, Follikel- und Pulpagewebe nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind. Die Darmfollikel sind in gleicher Weise hyperplasiert. Drüsen- und Milzkapsel, ebenso Milztrabekel sind stets von Lymphozytenzügen durchsetzt, die zu- und abführenden Lymphgefässe der Drüsen teilweise prall mit Lymphozyten gefüllt. Untersucht man die Struktur der Lymphdrüsen bzw. Knoten genauer, so erkennt man unschwer, dass ein Teil neugebildet sein muss, nicht einfach hyperplasiert sein kann. Dafür spricht der Umstand, dass einzelne Knoten von derben Bindegewebsbündeln durchzogen sind, andere noch lockerere Bindegewebszüge und Reste früherer Fettzellen erkennen liessen, und dass schliesslich am Rande einzelner Knoten deutlich das Vordringen lymphatischer Zellen zwischen die Fettzellen und im lockeren Bindegewebe beobachtet werden kann. Die Fettzellen verlieren offenbar rasch ihr Fett, werden zum Teil vom faserigen Bindegewebe isoliert und können als freie Phagozyten von Lymphozyten und Erythrozyten tätig sein. Die lymphatischen Zellen haben also Lymphknoten im Binde- und Fettgewebe der Drüsenumgebung gebildet. Für die Entstehung dieser neuen Lymphknoten scheinen zum mindesten sehr bedeutungsvoll Lymphozytenstauungen in den Lymphgefässen, die zur Infiltration der Umgebung führen und so neue Lymphknoten bilden helfen. Ich möchte diesem Umstand, Anschoppungen von Lymphozyten in den Lymphgefässen, auch für die Entstehung lymphatischer Knoten im Unterhautzellgewebe eine wichtige Rolle zuschreiben, die vielleicht bedeutungsvoller ist als die leukämische Wucherung präformierter kleinster Ribbertscher Lymphknötchen.

Die lymphatische Umwandlung des Knochenmarks geht offenbar in verschiedener Weise vor sich. Teilweise findet sich eine mehr diffuse Durchsetzung des zwar reduzierten, aber noch deutlichen Myeloidgewebes. Weit überwiegend ist aber die ausgesprochene herdförmige, von vielen



Zentren ausgehende lymphatische Umwandlung mit peripherer Ausbreitung. Daneben findet sich noch reines Myeloidgewebe. Oft sieht man so auf einer Seite eines Knochenbälkchens rein myeloides, auf der anderen rein lymphatisches Gewebe. Den gleichen Unterschied weisen auch die Haversschen Kanälchen auf. Sehr auffällig war im ersten Fall neben diesen Bildungen eine ebenfalls fleckweise auftretende Atrophie des Knochenmarks. Das myeloide Gewebe enthält meist ziemlich reichlich eosinophile und Riesenzellen. Im Periost finden sich in nächster Nähe der Knochenlamellen und in den lockeren Bindegewebszügen lymphatische Einlagerungen, sie lassen sich auch auf dem Wege eines Foramen nutricium verfolgen.

Unter den sonstigen lymphatisch-leukämischen Organveränderungen steht die Leber an erster Stelle. Sie bestehen hier im wesentlichen in einer zum Teil mächtigen Infiltration des periportalen Bindegewebes, so dass meist nur die Epithelien der Gallenkapillaren inselförmig aus den lymphatischen Zellhaufen herausragen. Das Lebergewebe ist meist nur etwas verdrängt. Stellenweise dringen die Lymphozyten aber auf dem Wege der Lymphscheiden, Gefässe, schliesslich auch zwischen die Leberzellen vor, so dass die Leberzellen isoliert und komprimiert erscheinen. Sie können zugrunde gehen und ganze Läppchen gehen so in lymphatischen Zellhaufen auf. Wie vom periportalen Gewebe aus, sieht man auch von subkapsulären Herden Lymphozyten gegen das Leberparenchym vordringen. Im Bindegewebe, besonders der Hilusgegend, scheint die Lymphozytenwucherung am stärksten ausgeprägt. Nicht selten ist die Adventitia, selbst die Media und Intima der Pfortadergefässe und Venenäste von Lymphozyten durchsetzt. Besonders auffällig ist dies in der Intima zwischen elastischer Grenzlamelle und dem feinen Endothelhäutchen, welche wiederholt durch kleine oder mächtige, über längere Strecken ausgedehnte Lymphozytenherde verdickt erschien, so dass das Lumen zum Teil erheblich verengt wurde. Degenerationszustände fehlten. Auch Peri- und Endoneurium der eintretenden Nerven sind stellenweise von Lymphozyten durchsetzt.

Wie das Leberparenchym, kann auch das Pankreasgewebe (vergl. Fall V) durch eindringende Lymphozytenmassen inselförmig sequestriert und schliesslich erdrückt werden, indem lymphatische Knoten in der Nachbarschaft hyperplasieren, sich im Fettgewebe weiter ausbreiten, wobei wieder jene phagozytierenden Bindegewebe- bzw. Fettzellen beobachtet werden, und schliesslich in das Bindegewebe und zwischen die Parenchymzellen des Pankreas selbst vordringen.

In den Nieren sind sowohl Rinden- wie Marksubstanz und Beckenbindegewebe Sitz lymphatischer Infiltrationsherde. Zeichen von leichter oder ausgesprochener Glomerulonephritis können als Begleiterscheinung vorhanden sein.

Besonders starke Verbreitung lymphatischer Zellen findet sich sodann



im lockeren Gewebe der Schleimhäute, besonders der Submukosa. Ein extremes Beispiel dafür bietet Fall V. Daselbst fand sich im rechten Hauptbronchus ein grosser, Mukosa und Submukosa durchsetzender lymphatischer Knoten, der bis ans Epithel heranreichte und das Bronchiallumen stark verengte, die Schleimdrüsen der Submukosa fast völlig überwuchert hatte. Das Epithel war anscheinend unter dem Druck des Knotens in geschichtetes Plattenepithel umgewandelt. Der Oesophagus war in allen Schichten, besonders wieder den Schleimdrüsen, auch in der Muskulatur von Lymphozyten durchsetzt, ebenso die Darmwandschichten in der Umgebung der hyperplasierten Follikel. Diffuse und knötchenförmige lymphatische Zellherde fanden sich ferner in der Lunge, in der Umgebung der grösseren und kleineren Bronchien, der Pia mater des Gehirns und sonst im lockeren Binde- und Fettgewebe.

Besonders auffällig war im Fall V, dass nicht nur das Epikard, sondern auch in den Interstitien selbst und in der Muskulatur des Herzmuskels lymphatische Zellknötchen zu finden waren. Die eintretenden Nerven der rechten Vorhofsgegend waren dicht von Lymphozyten umscheidet. Wahrscheinlich standen die klinischen Erscheinungen der Herzschwäche und tachykardischen Anfälle mit diesen Veränderungen in ursächlichem Zusammenhang. An Pleura, Perikard und Peritoneum bestanden ausserdem chronisch-plastische Entzündungsvorgänge mit Ausbildung von Verwachsungsmembranen zwischen den serösen Häuten und diesen und benachbarten Organen, besonders auch der Milz. Diese lockeren Bindegewebsstränge waren nun ebenfalls von dicht gelagerten Lymphozyten durchsetzt, so dass z. B. zwischen Milz und Zwerchfell ein kontinuierliches lymphatisches Gewebe zu bestehen schien, das kaum mehr das Milzkapselgewebe erkennen liess und sich bis tief zwischen die Zwerchfellmuskulatur einsenkte. Unter den infiltrierenden Zellen fanden sich Lymphozyten von etwas verschiedener Grösse, auch Plasmazellen, in der Pleura auch eigenartige Riesenplasmazellen. Daselbst bestand ausserdem eine lebhafte Desquamation der Pleuraepithelien, die teilweise auf die Verwachsungsstränge übergewuchert waren. Irgendeine Beziehung dieser Zellen zu den kleinen Lymphozyten bestand nicht. Man könnte in diesem Fall geradezu von einem infiltrativen geschwulstartigen Wachstum der Lymphozyten reden. Dagegen ist aber hervorzuheben, dass einmal die hauptsächlichsten Grade lymphatischer Infiltration, abgesehen von der Hyperplasie präformierter Lymphknoten, sich gerade dort befanden, wo Zeichen ödematöser Gewebsdurchtränkung bestanden und ferner eine ganz auffällige Beziehung zu entzündlichen Veränderungen nachzuweisen war. Gerade jene Herde in der Herzmuskulatur lagen in der Nachbarschaft kleiner muskulärer Degenerationsherde.

Ein besonderes Gewicht möchte ich noch auf das Verhalten der verschiedenen Gefässe legen. Sehr auffällig ist, dass fast stets die venösen Gefässe, in der Leber auch die Pfortaderäste weit mehr Lympho-



zyten aufweisen als die arteriellen Gefässe. Dies könnte zum Teil agonal dadurch bedingt sein, dass infolge der Zirkulationsschwäche die an das Venensystem abgegebenen Lymphozyten nicht mehr genügend rasch weiter befördert wurden. Es liegt aber darin auch ein Hinweis darauf, dass bei Zirkulationsstörungen infolge venöser Stase eine vermehrte Ansammlung lymphatischer Zellen in diesen Gefässen statthat. Kommen nun Störungen hinzu, die die Gefässwände durchlässiger machen, so ist damit wie bei allen Stauungszuständen die Möglichkeit des Austritts lymphatischer Zellen in das umgebende Gewebe gegeben. Die gleiche Rolle spielen auch chronisch entzündliche Zustände, bei denen ja stets zahlreiche Lymphozyten die Gefässe verlassen. Bei der Masse lymphatischer Zellen in leukämischen Gefässen muss dies unter Umständen zu einer erheblichen lymphatischen Infiltration führen. Sie wird um so mächtiger werden müssen, da die ausgetretenen lymphatischen Zellen offenbar einer Weiterentwicklung fähig sind. Noch ein weiteres Moment kommt hinzu. Untersucht man den Zustand kleiner auch kapillarer Gefässe, so findet man oft starke Dilatationen und geradezu thrombotischen Verschluss derselben durch dicht gedrängte Lymphozyten, besonders häufig in Milz und Lymphdrüsen. Dadurch müssen, falls nicht kollaterale Bahnen aushelfen, lokalisierte Zirkulationsstörungen bedingt sein, welche ähnliche Wirkungen wie eben genannt zur Folge haben müssen. Sie sind wohl auch die Ursache der so häufigen kleinen hämorrhagischen Infarzierungen der leukämischen Milz. Sie dürften auch eine Rolle für die Entstehung einer Glomerulonephritis spielen. Denn gerade in den Nieren findet man in den betreffenden Fällen mächtige Erweiterung und Verstopfung der Vasa afferentia vieler Glomeruli, während die abführenden Gefässe fast leer erscheinen. Im übrigen finden sich wechselnde kapillare Ektasien, auch buchtige Ausweitungen besonders der Leberkapillaren, doch spielen sie keine solche Rolle wie bei der myeloiden Form der Leukämie. Wenn auch die rein hyperplastischen Zustände präformierten lymphatischen Gewebes neben der lymphatischen Markumwandlung die Hauptrolle bei lymphatisch-leukämischem Wachstum spielen, glaube ich doch, dass für die weitere Ausbreitung der Lymphozyten in diffuser und knotiger Form zirkulatorische Störungen der Lymph- und Blutbewegung eine grosse Bedeutung haben.

Erwähnenswert ist noch das Auftreten vereinzelter grosser myeloblastenähnlicher Zellen in der Milz. Entzündliche eitrige Zustände verlaufen ferner genau in derselben Weise histologisch wie beim Nichtleukämiker; insbesondere sieht man bei entzündlicher Veränderung der Lymphknoten ebenso Leukozyten auftreten und Desquamation der Endothelien der Lymphbahnen. Sekundär entzündliche bakterielle Zerstörungen des Markgewebes können zur Entstehung von zystischen Bildungen führen.



Fälle myeloider chronischer Leukämie.

Im gleichen Zeitraum wurden 33 Fälle chronischer myeloider Leukämie beobachtet. Das Alter der Erkrankten schwankte zwischen 20 und 64 Jahren, 19 standen zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr, 14 waren über 40 Jahre alt. Fast alle boten zur Zeit der Beobachtung das ausgesprochene Bild der Erkrankung mit typischer Blutveränderung und mächtigem Milztumor. Nur im letzteren Fall war der Milztumor relativ klein. Ueber den ersten Beginn und die ursächlichen Momente konnten meist sichere Anhaltspunkte nicht gewonnen werden. Wohl waren in manchen Fällen Infektionskrankheiten wie Typhus, Malaria, Diphtherie, Phlegmone, chronische Enteritis nicht lange vorher vorausgegangen, meist fehlten aber Beziehungen zu vorausgegangenen Erkrankungen. Viermal entwickelte sich die Krankheit anscheinend im Anschluss an stumpfe, schwere Gewalteinwirkung (Hufschlag) auf die Gegend der Milz. Im letzteren Fall handelte es sich um anscheinend nicht lange bestehende Leukämie, die zu einer schweren perniziösen Anämie hinzugetreten war. Die weitere Ausbildung der Erkrankung vollzog sich meist langsam und erst die Druckerscheinungen des Milztumors auf die Nachbarorgane, Magen, Zwerchfell, Därme, oder allgemeine Schwäche und Abmagerung führte die Kranken in ärztliche Behandlung.

Die klinischen Symptome entsprachen dem gewöhnlichen Bilde. Es bestand mächtiger Milztumor, der meist die ganze linke Bauchseite einnahm, mehrmals auch nach rechts von der Medianlinie herüberreichte, einmal nur knapp ein Drittel des Abdomens rechts freiliess. Drüsenschwellungen fehlten in etwa der Hälfte der Fälle, mehrmals zeigten alle tastbaren Drüsen geringe Vergrösserung oder wenigstens die Hals-, Mundboden- oder in auffallender Weise nur die Nackendrüsen. Einmal entwickelte sich eine rasch in die Tiefe greifende umschriebene Gangrän der Haut, die durch Arrosion eines Gefässes zu tödlicher Blutung führte. Die Leber war meist mehr oder weniger vergrössert, in einigen Fällen war aber keine deutliche Vergrösserung nachweisbar. Schwerhörigkeit, gelbliche punktförmige Infiltrate der Retina und Neigung zu Blutungen bei geringfügigen chirurgischen Eingriffen traten vereinzelt zutage. Die Körpertemperatur war in der Mehrzahl der Fälle normal, in einem Fünftel der Fälle bestand unregelmässiges Fieber, dreimal durch tuberkulöse Komplikationen bedingt. Einige Male wurden im Urin geringe, einmal erhebliche Mengen Eiweiss gefunden. Bemerkenswert ist noch das rasche Wachstum eines Hämorrhoidalknotens bei einem Leukämiker zu einem dicken hellrötlichen Tumor, der unter Röntgenbestrahlung sich stark verkleinerte. Das Allgemeinbefinden war bei den fortgeschrittenen Fällen recht erheblich gestört.

Das Blutbild zeigte stets die Charakteristika der typischen chronisch-myeloiden Leukämie, Ueberschwemmung des Blutes mit den ver-

schieden granulierten Zellen und ihren myeloiden einkernigen granulierten und ungranulierten Mutterzellen unter relativer Vermehrung der eosinophil und basophil gekörnten Zellen. Ueber 10 pCt. der letzteren wurden indessen nicht gefunden. Die Gesamtzahl kernhaltiger Zellen schwankte von 15000 bis 1050000 im Kubikmillimeter. Im einzelnen wechselten die Zahlenwerte sehr. Besonders die ungranulierten einkernigen myeloiden Zellen, die grossen Mononukleären resp. ihre Mutterzellen, die Myeloblasten, schwankten zwischen wenigen und über 20 pCt. aller Zellen. Die kleinen Lymphozyten traten in den unbehandelten Fällen zwar prozentual ganz in den Hintergrund, ihre absolute Zahl war in einigen Fällen ebenfalls vermindert, meist aber sogar übernormal bis auf das Dreifache des normalen Wertes. Es zeigte sich also auch hier eine gewisse lymphatische Gegenreaktion ähnlich der myeloiden Reaktion bei der sich entwickelnden lymphatischen Leukämie. Die roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt waren stets vermindert, manchmal bis um die Hälfte der normalen Werte, ebenso der Färbeindex. Kernhaltige Rote, Normoblasten und Megaloblasten waren meist vorhanden, z. T. in erheblicher Zahl, in wenigen Fällen fehlten sie. Zweimal bestanden Zeichen hämorrhagischer Diathese.

In zwei Fällen konnte im Gefolge einer komplizierenden Lungen- und Miliartuberculose ein anscheinend toxämischer Leukozytensturz von 160000 auf 8600 und 7000 innerhalb 14 Tagen resp. 3 Wochen einmal bis 1200, wie dies bei Infektionskrankheiten schon öfters beobachtet ist, festgestellt werden. Eine ähnliche toxische Wirkung kommt vielleicht auch für jene Fälle von myeloider Leukämie in Betracht, welche sich im Verlaufe einer Lungentuberkulose entwickeln. Dabei kommt es zwar zu selbst mächtigen myeloiden Milztumoren, die Zellproduktion an das Blut bleibt aber in relativ bescheidenen Grenzen, so auch in den folgenden zwei Fällen.

Fall VI. Gustav Sch., 42 jähr. Landwirt. Lungentuberkulose + myeloide Leukämie. Mit 4 Jahren Diphtherie. Seit dem 32. Jahre stets im Herbst Lungenkatarrh mit Husten, Brustschmerzen und Fieber. Februar 1908 und März 1909 Hämoptoe. Seitdem Abmagerung, stärkerer Husten und Auswurf. Stechen in Herzgegend, Schmerzen in Magengrube. Schlechter Appetit. Seit September 1909 Gefühl von Spannung, Druck in der Magengegend; am 4. 11. 09 heftige Schmerzen in der linken Seite des Leibes, zunehmende Beschwerden.

13. 11. 09. Ueber Mittelgrösse, kräftig gebaut, etwas abgemagert, trockene Haut. Schwellung der Inguinaldrüsen, sonst keine Lymphdrüsenschwellung. Tonsillen o. B. Thorax flach, Schlüsselbeingruben eingesunken. Infiltration beider Spitzen, links mit Zeichen von Katarrh, Herz hoch gedrängt bis zur 3. Rippe, absolute Dämpfung vergrössert, gespaltener 2. Ton. Puls beschleunigt, regelmässig, periphere Arteriosklerose. Blutdruck systolisch 120 mm Hg. Leber nicht vergrössert. Milz in Axillarlinie 6. Rippe bis 2 Querfinger unterhalb Nabelhöhe, median bis Mittellinie, hart, glatt. Uebrigen Organe o. B. Sputum schleimig eitrig, enthält Tuberkelbazillen.

Blut: Hämogl. 74 pCt., Weisse 17000: pol. Leuk. 58,0, Lymph. 1,5, gr. Mon. und Promyelozyten 31,0, Myelozyten 6,5, eosinoph. Leuk. 1,0, Mastz. 1,0, kernhaltige Erythr. 1,0. Milzbestrahlungen.



30. 11. Hämogl. 77 pCt., Weisse 14200: Pol. Leuk. 63,3, Lymph. 8,7, gr. Mon. und Promyelozyten 22,6, neutr. Myelozyten 1,7, eosin. Leuk. 2,0, Mastz. 1,0, kernh. Erytroz. 0,7 pCt., nach 10 Bestrahlungen.

11. 12. 09. Weisse 12 300: Pol. Leuk. 59,0, Lymph. 5,0, gr. Mon. + Promyel. 20,0, neutr. Myeloz. 2,0, eosin. Leuk. 3,0, Mastz. 1,0, kernh. Erythr. 0, nach 23 Bestrahlungen. Milz bedeutend verkleinert. Allgemeinbefinden gebessert. Lungenbefund unverändert.

Die Leukämie verlief hier im Blutbefunde wenn auch qualitativ typisch, so doch quantitativ rudimentär. Vielleicht handelt es sich auch nur um einen in der Entwickelung begriffenen Fall. Bemerkenswert ist die relativ hohe Zahl grosser mononukleärer Zellen und der Promyelozyten.

Fall VII. Gustav R., 41jähr. Landwirt. Mit 31 Jahren „Unterleibsentzündung". Seit dem 34. Jahr Krampfadergeschwüre. Jetziges Leiden: ersten Beschwerden Ende August 1909, vor 1/2 Jahr mit zunehmender Mattigkeit, Anschwellung des Leibes. Stuhlverhärtung. Seit Weihnachten 1909 Blässe und Abmagerung. Seit 1 Jahre zeitweise Nasenbluten. Angeblich kein Fieber.

28. 2. 1910. Mittelgross, abgemagert. Schmutzig blassgelbe Haut, zahlreiche kleine braunschwarze Pigmentflecke, Schleimhäute frei. Leib aufgetrieben. Höheren Sinnesorgane o. B. Rechte Pupille etwas weiter als linke. Chronische Pharyngitis. Tonsillen o. B. Lymphdrüsenschwellung bis Haselnussgrösse an linker Halsseite bis Schlüsselbeingrube. Thorax oben eingesunken, unten weit, besonders links. Erweiterte Thoraxvenen. Lungen: linke Spitze geringe Dämpfung, etwas retrahiert, pleuritisches Exsudat links bis Höhe des 7. Brustwirbels, oberhalb pleuritisches Reiben. Herz etwas nach oben gedrängt und nach rechts dilatiert. Leises systolisches Geräusch, laute 2. Töne. Puls etwas schnellend, zeitweise aussetzend. Geschlängelte, leicht verdickte Radialarterien. Blutdruck 115 mm Hg. Abdomen halbkugelig aufgetrieben. Nabelhernie, doppelseitige Leistenhernie. Leber von 5. Rippe bis handbreit über Rippenbogen in Mamillarlinie. Milz: in Axillarlinie von 7. Rippe bis Spina iliaca sup. ant. median bis Parasternallinie, hart, Inzisuren, druckempfindlich. Urin: Spur von Albumen. Kein Sputum.

Blut: Hämogl. 52 pCt., Rote 2,84 Mill., Weisse 18500: pol. Leuk. 64,3, Lymph. 9,7, gr. Mon 10,7, neutroph. Myeloz. 9,0, eos. Leuk. 2,0, Mastz. 3,3, Normobl. 1,0, Myeloblasten 0,3 pCt. Polychromatophilie, basophile Tüpfelung der Erythrozyten. Röntgenbestrahlung der Milz.

7. 3. nach 6 Bestrahlungen: Hämogl. 54 pCt., Rote 3,13 Mill., Weisse 14 900: Pol. Leuk. 56,0, Lymph. 17,0, gr. Mon. 2,0, neutr. Myeloz. 19,0, eosin. Leuk. 4,0, Mastz. 2,0, kernh. rote 0.

17. 3. nach 15 Bestrahlungen: Hämogl. 58 pCt., Rote 4,35 Mill., Weisse 14600: Pol. Leuk. 61,75, Lymph. 8,25, gr. Mon. 19,0, neutr. Myel. 3,0, eos. Leuk. 4,25, Mastz. 3,0, Normobl. 0,75. Temp. zeitweilig 1—2 Tage leicht febril, mehrmals Nasenbluten. Puls 80—100. Urin frei. Stuhl o. B.

Auch hier handelt es sich wohl um eine tuberkulöse Lungen- resp. Pleuraaffektion. Ein dritter hierher gehöriger Fall von Leukämie mit Osteosklerose (vergl. Fall XII) gab Veranlassung, das Knochensystem obigen Falles auf osteosklerotische Veränderungen röntgenologisch zu untersuchen, jedoch mit negativem Erfolg.

Die **histologischen Wachstumsvorgänge** konnten an 7 Fällen chronischer myeloider Leukämie näher verfolgt werden. Die Todesursache war einmal allgemeine Entkräftung, einmal akute Verschlimmerung des



leukämischen Prozesses durch traumatische Milzruptur, je einmal tuberkulöse Pneumonie, Miliartuberkulose, ferner anscheinend septisch fieberhafte Komplikation und Herzinsuffizienz mit chronischer Nephritis sowie schwere perniziöse Anämie. Die Fälle, von denen über X und XI schon anderwärts ausführlicher berichtet wurde (Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie, Jena 1906) sind folgende:

Fall VIII. Marie Pl., 32 Jahre alt. Mit 16 Jahren Bleichsucht. Vor einem Jahr, 1905, sehr heftige Schmerzen in beiden Schienbeinen, bald darauf Schmerzen in der linken Seite, Anschwellung der Milz, Abmagerung, zunehmende Blässe. Keine Blutungen, kein Fieber, keine Infektionskrankheiten. Milzschwellung zunehmend.

4. 4. 06. Gewicht 44 kg, klein, grazil gebaut, abgemagert, Blässe der Haut und Schleimhäute, keine Lymphdrüsenschwellungen, keine Exantheme, höheren Sinnesorgane, Lungen und Herz o. B. Milztumor bis 4 Querfinger unterhalb Nabelhöhe, 2 Querfinger über Mittelhöhe nach rechts, deutliche Inzisur. Leber 2 Querfinger über Rippenrand in Mamillarlinie. Urin o. B. Sternum und Tibien klopf- und druckempfindlich. Schmerz im linken Schultergelenk.

Blut: Hämoglobin 70 pCt., Rote 3,312 Mill., Weisse 185000. Typisches Blutbild der myeloiden Leukämie. Röntgenbehandlung.

22. 10. 06. Gewicht 49 kg. Blühendes Aussehen, keine Beschwerden. Milztumor bei tiefer Inspiration eben unter dem linken Rippenrand fühlbar.

Hämoglobin 110, Rote 5,2 Mill., Weisse 14 800: Pol. Leuk. 80, Lymph. und gr. Mon. 15, Myelozyten 1—2, eosinoph. Leuk. 1, Mastz. 2 pCt.

5. 3. 07. Seit 10 Wochen Gefühl von Völle des Leibes, Gürtelschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Schmerz im linken Schultergelenk und den Beinen.

Allgemeine Blässe, am Hals erbsen- bis bohnengrosse Lymphdrüsen. Schuppende Flechte des Gesichts. Mächtiger Milztumor. Hämoglobin 75 pCt., Rote 3,52 Mill., Weisse 442000, typisches myelämisches Blutbild.

Auf Milzbestrahlung bedeutende Besserung.

28. 8. 07. Seit 14 Tagen Milzschwellung wieder zugenommen. Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit, Flimmern vor den Augen, Appetitlosigkeit, Druck in Magengegend, Schwellung der Beine, Kurzatmigkeit.

Blut: ausgesprochen leukämischer Befund. Milzbestrahlung.

30. 8. 07. Unter zunehmender Herzschwäche und Dyspnoe Exitus letalis.

Sektionsergebnis: Kleine abgemagerte Leiche. Haut blass. Abdomen aufgetrieben. In linker Pleurahöhle 100 ccm dunkelgelber klarer Flüssigkeit. Blut schokoladefarben. Oedem des perikardialen Fettgewebes, Perikardflüssigkeit vermehrt. Herzhöhlen etwas erweitert, Muskulatur gelbbraun, die des linken Ventrikels getiegert. Lungen emphysematös. Bronchialdrüsen leicht vergrössert, schiefrig induriert mit einigen verkalkten Herden, die Halslymphdrüsen etwas geschwollen, ebenso die Tonsillen und Zungenbalgdrüsen. Leber überragt den Rippenbogen in Mamillarlinie um 15 cm, die Milz um 18 cm. Oberer Teil des Magens rohrförmig ausgezogen zwischen Milz und Leber. Querkolon verläuft oberhalb Symphyse. Dünndarmschlingen meist im kleinen Becken. Venen des Magens und Netzes prall gefüllt, sehr dick. Lymphdrüsen am Magen bohnengross, rötlich grau.

Milz: derb, 32 : 16 : 7,5, Gewicht 2150 g, Oberfläche grau und gelbbraunrot, von Infarkten durchsetzt. Schnittfläche im ganzen blassrot, Follikel nicht deutlich. Milzvenen erweitert, mit dickflüssigem, rahmartigem, schokoladenfarbenem Blut und gleichfarbigen Gerinnseln gefüllt. Kapsel zeigt einige Verwachsungen mit parietalem Bauchfell.



Leber: schlaff, 3050 g schwer, rechter Lappen 28 : 11, linker 20:8 cm, Parenchym weich, blass gelblichbraun, Oberfläche glatt. Venenäste weit, Inhalt wie oben. Mesenterium o. B.

Nieren: Rinde breit, trüb gelblichgrau, blasse und gelbliche Herde. Magenschleimhaut diffus geschwollen, trüb, Dünndarmfollikel ganz wenig geschwollen. Pankreas schlaff, rötlich graugelb. Aorta eng. Venen der Pia mater bis gänsekieldick, mit Blut gefüllt.

Mikroskopischer Befund. Milz, im Abstrich viel Myeloblasten verschiedener Grösse, auch Reizformen, ferner neutrophile Myelozyten, weniger Leukozyten, ebenso eosinophile Myelozyten und Leukozyten, vereinzelte Mastzellen, Normoblasten in mässiger Zahl. Deutliche Promyelozyten, vereinzelte Riesenzellen, selten ein Lymphozyt. Im Schnitt: völlige myeloide Umwandlung, keine Follikel, mächtige Gefässdilatation, voll myeloider Zellen. Stützgewebe grobmaschiges Bindegewebe, stellenweise deutliches Hervortreten, z. T. ganz von Zellen entblösst, sehr im Gegensatz zu den prall mit myeloiden Zellen gefüllten Gefässen, z. T. auch Zeichen von Kernschrumpfung, Zellzerfall im Gewebe, nicht in den Gefässen. Einzelne Stellen hämorrhagisch infarziert, Trabekel sichtbar, z. T. von myeloiden Zellen infiltriert. Viele Gefässe nur mit weissen Zellen vollgepfropft, ohne Erythrozyten, vielleicht die Ursache der hämorrhagischen Infarzierungen. Zellschwund im Gewebe vielleicht Folge der Röntgenbestrahlungen.

Leber im Abstrich zahlreiche typische Myelozyten, Promyelozyten, Leukozyten, weniger Myeloblasten, wenig Mastzellen, Normoblasten, keine Riesenzellen, ganz vereinzelte Lymphozyten. Im Schnitt mächtige Dilatation der Kapillaren, der Periportalgefässe, buchtige Ausweitungen. Leberzellen an vielen Stellen komprimiert, in Degeneration begriffen, verschmälert oder zerklüftet, indem sich myeloide Zellen mit Normoblasten zwischengedrängt haben. Periportales Gewebe kaum erkennbar, da von myeloiden Zellen durchsetzt, doch im Ganzen kaum verbreitert. Lymphscheiden der Gefässe selten von myeloiden Zellen invadiert. Gallenkapillaren frei.

Nieren: Mächtige Dilatation der Kapillaren und besonders der Venen bis auf das 10fache des Normalen. Vasa afferentia besonders deutlich dilatiert. Glomerulusschlingen meist erweitert, mit Myelozyten gefüllt. Keine Zeichen von Verödung. Harnkanälchenepithelien: z. T. gequollenes Epithel und trübe Schwellung. Sammelröhren in Markkegeln z. T. durch die mächtig dilatierten Gefässe komprimiert, selten verödet. In manchen Epithelien Bildung feiner hyaliner eosinroter Kügelchen.

Schilddrüse: viel Kolloid. Gefässe mässig erweitert, vereinzelt in Degeneration begriffene myeloide Zellen im Kolloid.

Tonsillen: Epithel z. T. von polynukleären Leukozyten durchsetzt. Lymphatisches Gewebe in Resten erhalten, zum grössten Teil aber myeloide Umwandlung mit stark erweiterten Gefässen. Keine Riesenzellen. Beginnende bindegewebige Induration.

Bronchialdrüse: im Ausstrich überwiegend neutrophile Myelozyten, viel Myeloblasten, Promyelozyten, weniger polynukleäre Leukozyten, einige eosinophile Myelozyten, weniger Leukozyten, einige Mastzellen. Normoblasten. Mässig zahlreiche Lymphozyten. Im Schnitt überwiegend myeloid umgewandelt, meist mit Lymphozyten untermischt, in den Randpartien lymphatische Zellinseln. In Markgegend auffallend viel Riesenzellen mit dunkel gefärbtem Protoplasma. Mässiger Pigmentgehalt.

Halsdrüse im Ausstrich wie Bronchialdrüse. Im Schnitt fast völlig myeloid. aber ohne Riesenzellen. Spärlich lymphatische Zellreste, z. T. mit zahlreichen extravasierten Erythrozyten. Umgebendes Fettgewebe: dilatierte Gefässe, vereinzelte extravasierte Myelozyten, stellenweise diffuse Infiltration.

Periportale Drüse: Im Abstrich viel Lymphozyten, darunter auffallend viel histiogene Mastzellen. Daneben mässig zahlreiche neutrophile, auch eosinophile Myelozyten und Leukozyten und leukozytäre Mastzellen, vereinzelte Riesenzellen. Im



Schnitt Follikel grösstenteils erhalten, im Mark zahlreiche myeloide Zellen, wenig Lymphozyten, relativ viel Riesenzellen.

Knochenmark von Wirbel, Sternum und Rippe: Im Ausstrich überwiegend neutrophile Myelozyten und Leukozyten. Zahlreiche Myeloblasten, Promyelozyten, ferner eosinophile Myelozyten und Leukozyten und Mastzellen. Zahlreiche Normoblasten. Starke Zellgrössenunterschiede. Wenig Riesenzellen. Im Schnitt keine Hyperplasie, nur vereinzelte Riesenzellen, im Sternalmark fehlend. In Muskelinterstitien der Umgebung der Rippe einige extravasierte Myelozyten. Periost bei Rippe und Wirbel unverändert, bei Sternum in Periostmaschen einige Myelozytenzüge.

Fall IX. Artur W., 34jähr. Kaufmann. Keine Infektionskrankheiten. 1902 Unfall mit Motorrad, Anprall an einen Baum, leichte Gehirnerschütterung. Seitdem Kopfschmerzen. Seit Mitte Februar 1904 zunehmende Schwellung des Leibes.

21. 3. 04. Grazil gebaut, allgemeine Blässe. Schwellung aller tastbaren Lymphdrüsen, erbsen- bis bohnengross. Milz mächtig vergrössert, nach abwärts bis 4 cm oberhalb Symphyse, median bis Mittellinie, nicht schmerzhaft. Leber in Mamillarlinie bis 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Hämoglobin 8,6 (Fleischl-Mescher). Rote 2,95 Mill., Weisse 243000. Spez. Gewicht 1040. Typisch myelämisches Blutbild. 34 pCt. Myelozyten. Urin o. B. Temperatur normal. Behandlung mit Natrium cacodylicum. Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Vom 13. 6. 04. Röntgenbestrahlung[1]) täglich 10 Minuten, später 30 Minuten, hauptsächlich der Milz mit Unterbrechungen bis 11. 3. 05, im ganzen 2355 Minuten. Guter Erfolg. Sukzessive Verkleinerung des Milztumors, Rückgang der Leukozytenzahlen. Zunahme der Zahl der Roten und des Hämoglobingehalts.

28. 7. 04. Hämoglobin 82 pCt., Rote 3,41 Mill., Weisse 125000. Prozentuales starkes Ueberwiegen der polymorph-kernigen Leukozyten.

2. 10. Hämoglobin 86 pCt., spez. Gewicht 1052. Rote 4,3 Mill., Weisse 84000.

26. 1. 05. Hämoglobin 102 pCt., spez. Gew. 1054, Rote 5,1 Mill., Weisse 11300.

8. 3. 05. Hämoglobin 104 pCt., spez. Gewicht 1056, Rote 5,2 Mill., Weisse 74800. Milz kaum mehr tastbar. Leidlicher Zustand bis 20. 5. 06.

20. 5. 06. Milzruptur, Trauma durch Ueberfahren, Blut im Abdomen durch Punktion festgestellt. Heftige Milzschmerzen. Rasches Wiederanschwellen der Milz.

17. 7. 06. Milz $1^1/_2$ handbreit unterhalb des Nabels. Heftige Zahnschmerzen. Verfallenes Aussehen. Taubheit des linken Ohres. Leber 3 Querfinger über Rippenbogen. Milzschmerzen. Hämoglobin 45 pCt, Rote 2,48 Mill., Weisse 292000: Pol. Leukozyten 52, Lymphozyten 2, Myelozyten 27, eos. Zellen 8, Mastzellen 6, Normoblasten 5 pCt. Augen: Fundus leucaemicus.

9. 8. 06. Hämoglobin 40 pCt., Rote 3,4 Mill., Weisse 152000: Pol. Leukoz. 62, Myelozyten 24. Keine Schmerzen mehr. Röntgenwirkung.

11. 8. 06. Verdickung der Zungenspitze. Milz 1 Querfinger über Nabelhöhe, nicht ganz bis Mittellinie. Leber 2 Querfinger über Rippenbogen. Verlässt die Klinik.

27. 8. 06. Seit 8 Tagen heftige Kieferschmerzen: eitrige Pulpitis. Durchfälle, grosse Schwäche und Blässe. Extreme Abmagerung. Kleiner jagender Puls. Milz 1 Querfinger unter Nabelhöhe. Leber wie oben. Hämoglobin 35 pCt., Rote 3,9 Mill., Weisse 331000. Pol. Leukozyten 58, Myelozyten und Myeloblasten 28, Lymphoz. 2, eos. Zellen 8, Mastzellen 4 pCt. Leichte Zahnfleischblutungen.

29. 8. 6. Exitus letalis.

Sektionsergebnis: Abgemagerte, blasse Leiche. Abdomen aufgetrieben, Bauchdecken schmutzig braun. Trockene Haut. Knochenmark dunkelrot. Linke Pleurahöhle 100 ccm klar seröse Flüssigkeit, rechte Pleura Adhäsionen. Herzbeutel 150 ccm klarseröse Flüssigkeit. R. Ventrikel dilatiert. Muskulatur, Klappen o. B. Fast

1) Vergl. Paul Krause, Zur Röntgenbehandlung der Leukämie und Pseudoleukämie. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 8.



flüssiges, schokoladenfarbiges Blut. Spärliches Gerinnsel auffallend weisslich. Beide Lungen ödematös, rechter Unterlappen leichte Verdichtung; schiefrige Indurationen in beiden Spitzen. Bronchialdrüsen kaum vergrössert. Halslymphdrüsen stark vergrössert, graurot, dunkelrot gesprenkelt. Pharynx, Larynx, Tonsillen o. B. Schilddrüse leicht vergrössert, graurote Färbung. Schädeldach, Gehirn o. B.

Milz in Mamillarlinie 15,5 cm über Rippenbogen, in Axillarlinie mit Bauchwand verwachsen, ebenso mit atrophischem Netz an verschiedenen Stellen und linkem Leberlappen. Milzkapsel vielfach weisslich verdickt. Grösse 27 : 19 : 9,5. Schnittfläche gleichmässig dunkelgraurot, verschiedene keilförmige Infarkte mit hämorrhagischem Saum. An Unterfläche median vom Hilus 2 alte klaffende von dünner Bindegewebsmembran bedeckte Kapselrisse 2 und 1,6 cm lang.

In der Bauchhöhle ca, 1 Liter klar seröse Flüssigkeit. Netzvenen weit. Epigastrische und retroperitoneale Lymphdrüsen bis Pflaumengrösse geschwollen. Nebennieren gross, Rindenschicht fettarm. Nieren schlaff, etwas vergrössert, Oberfläche glatt, grau und gelblichrot gefleckt, ebenso Rinde. Magendarmkanal ausser leichter Zyanose o. B.

Leber: Quer 26 cm, rechter Lappen 28 : 10,5 cm, linker 19 : 5 cm. Kapsel glatt. Parenchym bräunlich rot, Acini deutlich. Gefässe mit viel chokoladefarbenem Blut gefüllt, Pfortaderäste weit. Pankreas derb. Mesenterialdrüsen wenig geschwollen, blassgrau. Aorta ohne Befund. Hoden ohne Befund. Blase, Rektum ohne Befund. Inguinaldrüsen klein, graugelb.

Mikroskopischer Befund. Milz: Im Abstrich: Ueberwiegend grosse Myeloblasten, weniger neutrophile Myelozyten und Promyelozyten, einige Eosinophile, wenig Mastzellen, einige Normoblasten, vereinzelte Lymphozyten. Im Schnitt: Homogen, zellreich, ziemlich blutreich. Follikel nicht erkennbar, ischämische von hämorhagischem Hof umgebene Infarkte unter Kapsel und innerhalb des Parenchyms. Von Umgebung der alten Follikelgefässe aus teilweise Bindegewebsentwickelung. Trabekel erhalten, zum Teil von Erythrozyten- und Myelozytenzügen durchsetzt und aufgelockert. Keine Riesenzellen.

Drüsen. Bronchialdrüse: Im Abstrich: Lymphozyten und Myelozyten, Myeloblasten und Promyelozyten, einige Leukozyten, wenig Eosinophile, Mastzellen und Normoblasten. Im Schnitt: Zentral und in Peripherie lymphatische Zellreste, rein lymphozytär, selten Erythrozyten, vereinzelt ein Myelozyt darunter, im übrigen rein myeloid umgewandelt. Keine Riesenzellen. In Umgebung der Drüse zahlreiche Züge auch ganze Nester kleiner Lymphozyten, gleichsam beginnende Drüsenneubildung, ferner auch Myelozyten allein oder mit Lymphozyten vermengt. Gefässe zum Teil thrombusartig mit myeloiden Zellen gefüllt.

Erbsengrosse Mesenterialdrüse: Im Abstrich: Ueberwiegend Lymphozyten, daneben neutrophile Myelozyten, einige Eosinophile und Mastzellen, wenig Myeloblasten, keine Riesenzellen.

Pflaumenkerngrosse retroperitoneale Drüse: Im Abstrich: Ueberwiegend Myeloblasten, dann Promyelozyten und neutrophile Myelozyten und Leukozyten, auch zahlreiche eosinophile Leukozyten, wenig Mastzellen und Normoblasten. Im Schnitt: Homogen, kein deutliches lymphatisches Gewebe. Stellenweise von Kapsel aus bindegewebige Induration, Blutextravasate, sonst völlig myeloide Umwandlung, keine Riesenzellen. Kapsel: Lymphbahnen weit, voll Myelozyten und Erythrozyten, keine Lymphozyten.

Retrosternale Drüse: Im Abstrich: Einige Lymphozyten, sonst wie oben. Im Schnitt: Ebenfalls ähnliches Bild wie oben, beginnende bindegewebige Induration, viel Erythrozyten, rein myeloid bis auf zwei kleine rein lymphatische Randpartien. In einem Bindegewebszuge eine gleichsam gefangene vereinzelte Riesenzelle. Weitere erbsengrosse Drüse: Im Schnitt: Ausserordentlich blutreich, von Erythrozyten

durchsetzt, kleine Blutherde, völlig myeloid umgewandelt, unter den myeloiden Zellen aber zerstreute Lymphozyten, keine Riesenzellen. In Kapsel kleine Züge von Lymphozyten, zum Teil in Degeneration begriffen, einzelne Myelozyten.

6. Drüse: Fast rein myeloid, im Innern und besonders unter der Kapsel aber Inseln lymphatischen Gewebes, von einigen Erythrozyten durchsetzt. Vereinzelte Riesenzellen. Kapsel: Gefässe und Lymphspalten weit, zum Teil voll myeloider Zellen, in Nähe der lymphatischen Zellherde voll Lymphozyten. Im lockeren Gewebe der Umgebung: Herde von Myelozyten allein oder mit Lymphozyten oder nur Lymphozyten.

Knochenmark von Sternum und Rippe: Im Abstrich: Ueberwiegend Myeloblasten, dann neutrophile Myelozyten und Promyelozyten, weit weniger Leukozyten. Starke Grössenunterschiede, zahlreiche kernhaltige Rote. Ziemlich viel eosinophile Myelozyten und Leukozyten, weniger Mastzellen. Im Schnitt: Reine myeloide Hyperplasie, keine Riesenzellen. Kleine Züge wie komprimierter Zellen mit länglich platt gedrückten Kernen.

Fall X. Helene P., 27jähriges Dienstmädchen. Beginn der Erkrankung vor 4 Jahren mit allgemeiner Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schmerzen in der linken Bauchseite, Schweisse. Zunehmende Schwellung des Leibes. Menses seit 2 Jahren ausgeblieben.

Am 9. 4. 1902 blass, klein, schlecht genährt. Tastbare Lymphdrüsen leicht vergrössert. Rechter Lungenunterlappenkatarrh. Mächtiger Milztumor. Urin: etwas Albumen, Blut: Leukozyten 220000, typisch myeloid-leukämisch. Tuberkulöses Fieber. Auf Arsenbehandlung Rückgang der Leukozytenzahlen bis 4000 innerhalb $3^1/_2$ Monaten. Nach $^3/_4$ Jahren Rezidiv. Leukozyten 114000. Verschlechterung des Allgemeinbefindens und des Lungenbefundes, dauernd Fieber. In 14 Tagen Leukozytensturz von 160000 auf 8600. Schliesslich tuberkulöse Pneumonie und Exitus letalis am 20. 10. 03. Blutbefund qualitativ stets leukämisch.

Sektionsergebnis: Serös-fibrinöses Exsudat unter der Pleura. Graue Hepatisation des linken Oberlappens. Konfluierende Bronchopneumonie des Unterlappens.

Milz: 3910 g. 37 : 19 : 14 cm. Die Kapsel stellenweise sehnig verdickt, unter Serosa und auf Durchschnitt braungelbe Punkte und Streifen, Schnittfläche sonst blassrosa. Taubeneigrosse Nebenmilz.

Leber: 2300 g. Acinuszeichnung verwischt. Uebrige Organe o. B. Knochenmark von Sternum und Rippen blassrötlich, vom Wirbelkörper graugelb.

Mikroskopischer Befund: Milz: Totaler Follikelschwund, rein myeloide Umwandlung, vereinzelte Lymphozyten, von Trabekeln und alten Follikelgefässen ausgehende bindegewebige Induration, herdförmige frische Nekrosen mit polynukleären Leukozyten und Lymphozyten. Frische und alte kleine hämorrhagische Infarkte mit körniger Degeneration der Erythrozyten und Verkalkungsprozessen.

Lymphdrüsen vom Hals: Nur im Mark geringe myeloide Umwandlung durch neutrophile Myelozyten, eosinophile Leukozyten und Normoblasten. Ein agminierter Darmfollikel ohne Veränderungen.

Knochenmark von Wirbel und Rippe: Reine Hyperplasie, wenig Riesenzellen.

Leber: Kapillaren zum Teil stark erweitert durch myeloide Zellen. Periportal und im Leberparenchym kleine Epitheloidtuberkel mit verkästem Zentrum und Lymphozytenwall und rein lymphatische kleine Herde. Bei erneuter Durchsicht nur vereinzelte myeloide Zellen im periportalen Gewebe.

Lungen: Linker Unterlappen zeigt typische käsige Pneumonie, einzelne Tuberkel, zahlreiche Tuberkelbazillen.

Nieren: Einzelne Glomeruli verödet oder mit verdickter Kapsel.

Fall XI. Emma B., 22jähriges Dienstmädchen. Mit 18 Jahren Partus, nach 6 Wochen starke Blutung. In Folgezeit langsam wachsender Milztumor. Aussetzende



Menses. Schwindel, Kreuzschmerzen, Wallungen zum Kopf. Mehrfach Arsen- und Chininbehandlung.

Am 29. 5. 04. Blass, abgemagert. An der Streckseite der Arme Gruppen leicht erhabener geröteter mit Schuppen bedeckter Flecken. Leichte Schwellung der tastbaren Lymphdrüsen. Knochensystem klopfempfindlich. Brustorgane o. B. Milz die ganze linke Seite und rechte Iliakalgegend einnehmend. Rechter Leberlappen bis handbreit unterhalb Nabelhöhe. Im Urin Spuren von Eiweiss. Blut: Hämoglobin 40 pCt., Rote 2,4 Mill., Weisse 220000. Typisch myeloid-leukämischer Befund. Remittierendes Fieber mit fieberfreien Intervallen. Röntgenbehandlung. Zeitweise Besserung. Rückgang der Leukozyten auf 100000, dann 25000, Anstieg der Roten bis 4,5 Mill., des Hämoglobins auf 70 pCt. Zu Hause wieder enorme Verschlimmerung, Herzinsuffizienzerscheinungen und Exitus im Juli 1905.

Sektionsergebnis: Tonsillen etwas hypertrophisch, Hals-Bronchialdrüsen kaum vergrössert.

Milz: 4540 g, 41 : 18 : 14 cm. Bläulichrot mit helleren rötlichen Herden, Kapsel dünn, zum Teil sehnig verdickt. Durchschnitt lebhaft fleischrot, Trabekel undeutlich, Follikel fast unsichtbar; derbe, fast lederartige Konsistenz. Milzvene strotzend mit chokoladefarbenem Blut gefüllt.

Leber: 5640 g. Abgrenzung der Läppchen auf dem Durchschnitt wenig deutlich. Portale Drüsen beträchtlich vergrössert, saftreich, Schnittfläche graugrünlich.

Nieren: Vereinzelte scharf umschriebene grauweisse, 2—3 mm grosse keilförmige Flecke, Darmtraktus ohne Befund.

Knochenmark: Vom Sternum grünlichgrau, vom Femur ähnlich, doch mehrere hellere, markig aussehende Bezirke, zum Teil grünlichgrau. Rötliche Einsprengungen, am unteren Drittel eiue kirschgrosse Zyste, in deren Grund eine weissliche warzige Erhebung, sonst glattwandig. Die übrigen Organe ohne nennenswerte Veränderungen.

Mikroskopischer Befund: Milz: Follikel fehlen ganz. Totale myeloide Umwandlung mit mächtiger Erweiterung der Bluträume. Spärlich Riesenzellen. Einzelne kleine Reihen oder vereinzelte Lymphozyten. Stroma ohne Befund. Kleine ischämische Infarkte mit körnigem Zerfall der Erythrozyten in der Umgebung einiger Riesenzellen.

Retroperitoneale und Bronchialdrüsen sowie Tonsillen mehr oder weniger stark myeloid umgewandelt, stets am stärksten in der Marksubstanz, Follikelreste. Ziemlich viele Riesenzellen, vereinzelt nekrotische Herde. Im umgebenden Fettgewebe Häufchen von extravasierten Myelozyten und Lymphozyten, auch Riesenzellen.

Leber: Ungleiche aber durchweg erhebliche Dilatation der Kapillaren, weniger der periportalen Gefässe. Leberzellen zum Teil komprimiert und atrophiert. Die perivaskulären Lymphräume zum Teil auch dilatiert. Gefässe und Lymphräume voll myeloider Zellen, thrombusartig zusammenhängend, einige mit Kernteilungsfiguren, vereinzelte Riesenzellen. Selten myeloide Zellen zwischen den Leberzellen. Periportal wenig freie myeloide Zellen, mehr kleine Lymphozyten.

Knochenmark: Enorme myeloide Hyperplasie, stark erweiterte Gefässe, viel Riesenzellen mit runden und polymorphen Kernen. Viele Gefässe von Myelozyten ganz ausgefüllt, ischämisch nekrotische Herde. Zyste offenbar Folge ischämischer Nekrose, Wand nekrotisches Markgewebe.

Lungen: Stück Unterlappen mit Stauungskatarrh, Exsudatzellen zahlreiche Myelozyten und Leukozyten, auch Eosinophile, seltener eine Riesenzelle.

Oedematöse Bauchhaut: In der Subkutis extravasierte Myelozyten, Leukozyten und Eosinophile.

Nieren: Perivaskulär in Mark und Rinde Herde von myeloiden Zellen, stellenweise mit reichlich Riesenzellen und von Lymphozyten. Benachbarte Glomeruli teil-



weise verödet. Harnkanälchenepithelien zum Teil desquamiert, in den Kanälchen zum Teil Myelozyten, Leukozyten und vereinzelt eine Riesenzelle.

Fall XII. Paul H., 17jähriger Kutscher. Klinische Behandlung vom 26. 4. 10 bis 19. 8. 10.

Vater und Mutter an Lungenleiden gestorben. Früher gesund. Beginn der Erkrankung August 09 im Anschluss an einen heftigen Stoss in die linke Bauchseite mit heftigen Schmerzen in linker Seite. Pat. musste das Krankenhaus aufsuchen. Daselbst Milztumor festgestellt. Besserung der Schmerzen, aber dauernd Mattigkeit. Milz nahm an Grösse zu.

Status: Mässiger Ernährungszustand, blasse Hautfarbe. Höhere Sinnesorgane intakt. Tonsillen, Lymphdrüsen, ausser geringer Vergrösserung der Nackendrüsen, ohne Veränderungen. Neurologisch nichts Besonderes. Fassförmiger Thorax, untere Apertur weit. Rechte Lungenspitze retrahiert, katarrhalisch infiltriert. Herz: etwas nach rechts verbreiterte Dämpfung, sonst ohne Besonderheiten. Abdomen stark aufgetrieben, Nabel vorgetrieben. Leber überschreitet etwas den Rippenbogen, ist hart, hat stumpfen Rand, ist deutlich fühlbar. Milztumor 40 : 22 cm, nach unten bis beinahe zum Poupartschen Band und 4 cm an die Medianlinie, glatte Oberfläche, auf Druck schmerzhaft. Urin: Spuren Albumen, deutliche Urobilin- und Diazoreaktion. Blut: Hämoglobin 40 pCt., Leukozyten 100 000. Polynukleäre Leukozyten 64,7, Lymphozyten 1,7, Grosse Mononukleäre 5,3, Neutrophile Myelozyten 18,0, Eosinophile Leukozyten 3,5, Eosinophile Myelozyten 0,2, Mastzellen 6,3, Normoblasten 0,3.

Verlauf: Zunächst stark remittierendes Fieber. Trockene Pleuritis rechts. Röntgenbehandlung der Milz. Milz nimmt an Grösse deutlich ab. Leukozytenzahl nach 10 Tagen 78 000 (Erythrozyten 3,44 Mill., Hämoglobin 40 pCt.), nach 20 Tagen 13 350 (Erythrozyten 2,4 Mill., Hämoglobin 50 pCt.), nach 5 Wochen 6200 (Milz auf die Hälfte verkleinert), nach 6 Wochen 5700. Im ganzen 37 Bestrahlungen. Die Temperatur ist heruntergegangen, das Befinden hat sich bedeutend gebessert. Die Leukozytenzahlen gehen trotz aussetzender Bestrahlung weiter zurück, ebenso die Milzschwellung. 4 Wochen lang fieberfrei. Leukozyten 4100. Dann Wiederbeginn remittierenden sich bald steigernden Fiebers. Trockene Pleuritis links. Herpes labialis. Allgemeinbefinden verschlechtert sich zusehends. Schlafsucht. Leukozytenzahlen 2100—2500, schliesslich 1300 und 1200. Zeichen von Herzschwäche. Häufiges Nasenbluten, Abmagerung, Somnolenz. 14 Tage ante exitum bilden sich rechts unter dem Rippenbogen und in rechter Axilla grosse mit leicht getrübter Flüssigkeit gefüllte Blasen aus. Sie trocknen ein und es bildet sich nun sehr rasch ein in die Tiefe greifendes gangräneszierendes Geschwür aus. Arrosion eines Gefässes und starke Blutung einen Tag ante exitum, die sich kurz vor dem Tode wiederholt. Hämoglobin 17 pCt. Erythrozyten 1,3 Mill. Leukozyten 1200. Urin dauernd Diazo + und Albumen.

Sektionsbefund (im Auszug): Schlechter Ernährungszustand. Auffallend blasse Haut, auf dem Abdomen gebräunt, abschuppend. Schleimhäute fast weiss. Rechts von der Mittellinie in der Regio epigastrica ein über 5 markstückgrosses bis auf die Faszie reichendes Geschwür mit im allgemeinen glatten Grund, an einer Stelle schwarzroter Schorf. Kleines 3 markstückgrosses Geschwür in rechter Axilla. Leber mit Zwerchfell verwachsen. Zwischen Brustbein und Mediastinum ausgedehnte Verwachsungen. Herz: Rechter Ventrikel erweitert. Muskulatur blassbraun. Linke Lunge leicht verwachsen, auf der Schnittfläche viele Miliartuberkel. Rechte Lunge besonders am Zwerchfell verwachsen, Pleura und Schnittfläche der Lunge zahlreiche Miliartuberkel. Pleuren beiderseits, rötliche, fädige Auflagerungen. Bronchialdrüsen vergrössert und verkäst. An Innenfläche des Kehldeckels graue Herdchen mit rötlichem Hof. Gehirn ohne Besonderheiten. Milz mit Zwerchfellkuppe fest verwachsen, reicht bis Spina iliaca ant. sup. Zuckergussbelag und eine Reihe grauer miliarer Knötchen auf der Oberfläche. Pulpa weich, leicht abzustreifen, 1900 g,



Grösse 27 : 16 : 5 cm. Leber 2450 g. In Serosa viele miliare, zum Teil verkäste Knötchen. Durchschnitt Muskatnussfarbe. In Nieren miliare Tuberkel. Serosa des Magens und Darms von zahllosen z. T. verkästen miliaren Knötchen besetzt. Mesenterialdrüsen z. T. vergrössert und verkäst. Knochenmark: Rötlich, nicht deutlich hyperplastisch.

Mikroskopischer Befund: Milz: Wechselnd zellreich. Keine deutlichen Follikel erkennbar. Trabekel deutlich, z.T. derb, breit. Vereinzelte Flecken hyalinen kernarmen Bindegewebes, selten alten Follikeln entsprechend, z. T. grössere derbe an Trabekel sich anschliessende Bindegewebszüge, in denen feinkörniges goldgelbes Pigment zugweise angeordnet ist. In der Umgebung einiger Gefässe und Trabekel lymphozytenähnliche Zellgruppen und -Züge. Kernreichere Partien rein myeloid, Zellen stehen aber auch hier nicht so dicht wie gewöhnlich bei Leukämie. Keine kernhaltigen Roten. Myeloide Zellen fast ausschliesslich extravaskulär in feinem Retikulum. Zellärmere Partien, wenig myeloide Zellen, deutliches etwas verquollenes Retikulum, Gefässe mit z. T. leicht kubischen Endothel sich deutlich abhebend. Myeloide Zellen fast durchweg neutrophile Myelozyten, einige Lymphozyten resp. Plasmazellen, keine Riesenzellen, keine deutlichen eosinophilen Zellen. Stellenweise ein kleiner nekrotischer Herd oder beginnende bindegewebige Induration. Einige Phagozyten mit Erythrozyten. Einige lymphatische Zellen mit hyalinen eosinroten Körperchen (Maulbeerzellen).

Leber: Keine groben Veränderungen. Stellenweise miliare Nekrosen der Leberzellen. Periportal einige Lymphozytenhäufchen. Kapillaren z. T. ziemlich weit, meist ohne myeloide Zellen. Hier und dort aber erweiterte Kapillaren mit typischen neutrophilen Myelozytennestern. Vereinzelt auch periportal Myelozyten. Einige Stellen des periportalen Gewebes auffallend erweitert, fein fibrilläres Bindegewebe, darin ganz vereinzelt ein Myelozyt, sowie mehrere Lymphozyten. Die Stellen erwecken entschieden den Eindruck früherer zellreicher Partien, wahrscheinlich alte myeloide Herde, deren Zellen zugrunde gingen.

Niere: Keine besonderen Veränderungen, Epithel, einige Kanälchen in trüber Schwellung resp. beginnender Nekrose, keine myeloiden Herde.

Nebenniere: Im Mark einige Lymphozyten, sonst keine Veränderungen. Pankreas ohne Besonderheiten. Haut: Zwei verschiedene Stellen aus der Umgebung der nekrotischen Partie. Mikroskopisch subpapilläre Schicht auffallend zellreich. Bindegewebsbündel des oberen Korium resp. subpapillär aufgefasert, zerklüftet durch Züge von Erythrozyten und Leukozyten, darunter auch Myelozyten und Lymphozyten. Teilweise nur myeloide Zellzüge. Andernorts keine Zellen in den Lücken oder nur vereinzelte. Zellzüge oft in Umgebung der Kapillaren. In und um die Schweissdrüsen einige Lymphozyten, ebenso in tieferen Hautschichten. Epithel meist unverändert, selten Zellen leicht vakuolisiert. Es handelt sich offenbar um die Residuen von auf dem Boden von diapedetischen Blutungen entstandenen myeloid leukämischen Hautinfiltraten.

Bronchiallymphdrüse: Zahlreiche verkäste, grösstenteils konfluierte Tuberkel mit epitheloiden Zellen in der Umgebung und vereinzelten typischen Langhausschen Riesenzellen. Rest der Drüse, Stränge und Follikel unterscheidbar, Endothelien gequollen, ebenso wie Bindewebszellen vielfach Kohlenpigment führend, Markstränge und Follikel mässig myeloid umgewandelt. Keine Riesenzellen.

Mesenterialdrüse: Sehr geringe myeloide Einlagerung in Mark und Follikeln, in Marksträngen beginnende frische Nekrose. In beiden Drüsen Phagozyten mit eingeschlossenen Erythrozyten.

Knochenmark von Sternum, Wirbel und Rippe: Ueberall gleichmässig verändert, im ganzen fortschreitende Atrophie eines offenbar vorher hyperplastisch

myeloiden Marks. Die Markräume zwischen den Spongiosabälkchen fast ganz oder nahezu von Zellen entblösst. An Stelle der Zellen in feinem Retikulärgewebe homogene Masse, event. mit Normoblasten oder vereinzelten Leukozyten oder Zellen mit pyknotischem Kern, zahlreiche oder wenig kapillare Gefässe. Andere Räume mehr oder weniger zellreich, z. T. noch ähnlich hyperplastischem Mark. Zellen bestehen teils nur aus Myelozyten, teils dazu zahlreichen pol. Leukozyten, dazwischen mässig Normoblasten und Erythrozyten. Im ganzen wenig Eosinophile. Nirgends Riesenzellen. Allenthalben Zellen mit geschrumpften oder in Auflösung begriffenen Kernen. Teilweise nur geschrumpfte Kerne, stellenweise Lymphozyten- und Plasmazellen ähnliche Elemente, z. T. beginnende Fettzellbildung im atrophischen Mark, stellenweise Fibrinfäden.

Fall XIII. Karl Kl., 64jähriger Landwirt.

Früher nie ernstlich krank. Herbst 1897 Darmkatarrh mit Schmerzen in der linken Bauchseite. September 1909 Druck in der linken Bauchseite, Atemnot, Schwäche, Schweisse, dauernd Durstgefühl. In den letzten Tagen vor der Aufnahme Zunahme der Schwäche und Atemnot, Schwellung der Beine.

2. 11. 09. Mittelgrösse. Kräftiger Körperbau. Geringes Fettpolster. Haut und Schleimhaut blass. Oedem der Füsse und Unterschenkel. Leichte Zyanose. Keine Lymphdrüsenschwellungen. Tonsillen klein. Thorax breit und tief. Lungen links vorn bis 4. Rippe, sonst normal. Leichte Stauungsbronchitis der Unterlappen. Dyspnoe. Herz etwas dilatiert und nach oben gedrängt, leise aber reine Töne. Periphere starke Arteriosklerose, Blutdruck 104 mm Hg. Abdomen aufgetrieben. Leber druckempfindlich, in Mamillarlinie 15 cm den Rippenbogen überragend, hart. Milz in Mamillarlinie bis zur Spina iliaca anterior sup., median bis 8 cm von Mittellinie ragend, bei Palpation etwas druckempfindlich. Aszites. Urin: Eiweiss, einige Leukozyten und hyaline Zylinder. Blut: Rote 4,0 Mill. Hämoglobin 55 pCt. Weisse 16400. Polynukleäre Leukozyten 47,0, Lymphozyten 7,0, grosse Mononukleäre 10,0, neutrophile Myelozyten 23,0, eosinophile Leukozyten 3,0, Mastzellen 6,0, Normo- und Myeloblasten 7,0 pCt.

20. 11. Herzinsuffizienzerscheinungen auf Herzmittel und Diuretika nahezu verschwunden. Milz nach 15 Bestrahlungen bedeutend verkleinert. Kernhaltige Blutzellen 12000. Polynukleäre Leukozyten 51,0, Lymphozyten 5,5, grosse Mononukleäre 12,0, neutrophile Myelozyten 14,0, eosinophile Leukozyten 0, Mastzellen 3,5, Normo- und Myeloblasten 14,0 pCt. Temperatur normal.

29. 11. Bestrahlungen ausgesetzt seit 20. 9. In den letzten Tagen Zeichen zunehmender Herzschwäche. Dyspnoe. Irregulärer, inäqualer, oft aussetzender Puls, mangelhafte Diurese, Oedeme, Aszites. Pat. verlässt die Klinik.

18. 12. 09 Wiederaufnahme. Starke Zyanose. Oedeme der Beine, Bauchdecken und linken Hand. Haut, Skleren leicht gelblich. Rechtsseitiger mässiger pleuritischer Erguss. Starke Dyspnoe mit anfallsweiser Steigerung. Tränen der Augen. Herzdilatation nach links. Irregularitas cordis. Extrasystolien. Leber 13 cm unterhalb Rippenbogen in Mamillarlinie. Milz von 7. Rippe bis 12 cm unterhalb Rippenbogen in Mamillarlinie, auf Druck schmerzhaft. Urin spärlich, konzentriert, viel Urate, Eiweiss +. Einzelne hyaline Zylinder und Leukozyten. Blut: Hämoglobin 55 pCt. Rote 5,5 Mill. Weisse 21000. Polynukleäre Leukozyten 48,0, Normo- und Megaloblasten 16,0 pCt.

In der Folgezeit Besserung der Herztätigkeit, Oedeme gehen zurück. Leukozyten ohne Röntgenbehandlung auf 17000 und 9000 zurück.

11. 1. 10 wegen dyspnoischer Beschwerden Pleurapunktion, 1500 ccm klar seröses Exsudat, spez. Gew. 1026, Albumen 1 pCt., mikroskopisch Erythrozyten und Lymphozyten und spärliche polynukleäre Leukozyten.

18. 1. Pleuritisches Exsudat und Herzinsuffizienzerscheinungen nehmen zu, zeitweise Somnolenz, Weisse Blutzellen 30000. Polynukleäre Leukozyten 55,4,



Lymphozyten 7,2, grosse Mononukleäre 7,8, neutrophile Myelozyten 21,6, eosinophile Leukozyten 1,4, eosinophile Myelozyten 0,4, Mastzellen 2,6, Mastmyelozyten 0,4, Normoblasten 3,2 pCt.

Seit 9. 1. unregelmässiges Fieber. Pleuritisches Exsudat klar serös. Zunehmender Kräfteverfall, Zirkulationsschwäche, Somnolenz.

23. 1. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Mittlerer Ernährungszustand, blasse Haut, am Rumpf stärker pigmentiert, schlaffe Bauchdecken, Muskulatur besonders am Rumpf reduziert und blass. Thorax breit und tief, fassförmig. Rippenknorpel stark verknöchert. Lungenoberlappen stark gebläht. Klar seröses Exsudat der rechten Pleurahöhle. Herzbeutelflüssigkeit stark vermehrt, hellgelb und klar. Herz: rechter Ventrikel stark ausgeweitet, Wanddicke bis 0,9 cm, Mukulatur gleichmässig blass. Linker Ventrikel wenig erweitert, Muskulatur gleichmässig graubraun, vereinzelt hellere Partien. Endokard und Klappen normal. Linke Lunge über Unterlappen graugelbe Auflagerungen und Pseudomembranen. Spitze des Oberlappens adhärent. Am unteren vorderen Rand des Unterlappens annähernd keilförmiger Herd, über dem die Pleura verdickt, lebhaft vaskularisiert und mit vielen weisslichen Knötchen besetzt ist. Auf dem Durchschnitt feste grüngelbe saftreiche Hepatisation im Bereich von 6—8 Lobuli. Uebrige Lunge lufthaltig. Nichts von Tuberkulose. Rechte Lunge. Oberlappen emphysematös, Unterlappen luftleer komprimiert. Bei Eröffnung der Bauchhöhle linker Leberlappen beträchtlich freiliegend, hellgraubraun, nicht granuliert. Ligamentum suspens. schief nach rechts unten gespannt, Gallenblase überragt den Leberrand ca. 3 cm. Dünndarmschlingen grossenteils durch Luft ausgedehnt, blass z. T. gerötet, im unteren Abdomen lebhaft zyanotisch. Das ganze linke Hypochondrium von der mächtig vergrösserten Milz eingenommen, ebenso ein grosser Teil der anstossenden Oberbauchgegend. Magen und geblähtes Colon transversum stark nach vorn gedrängt. Magen zusammengezogen, im Fundusteil schleimige Flüssigkeit.

Milz: 1800 g, glatte bläulich weisse Oberfläche, verdickte Kapsel, Durchschnitt im ganzen fleischrot, mehrere rundliche kirschgrosse dunkel rot gefärbte weichere Partien, die äusserlich leicht kugelig prominierend sichtbar sind. Starkes Vorwiegen der Pulpa, Follikel treten zurück, vielfach ganz verschwommen. Trabekel wenig deutlich, nirgends verdickt.

Leber stark vergrössert, Azinuszeichnung etwas verwischt, keine leukämischen Herde. Keine bindegewebige Induration.

Nebennieren: linke grösser als die rechte, Zwischensubstanz intensiv olivengrün gefärbt, hier und da fast schwärzlich.

Nieren: beide etwas verkleinert, Kapsel adhärent, Oberfläche ausgesprochen granuliert, links glattwandige Zyste mit klargelbem Inhalt. Rinde bedeutend verschmälert, hellgraurötlich, derb, Marksubstanz blasser als normal.

Knochenmark allenthalben osteosklerotisch verdickt, Markgewebe nur spärlich mehr erkennbar, fast alles durch dichtes Knochengewebe eingenommen. Stellenweise kleinste zystische Hohlräume. Die Veränderung ist über das ganze Skelettsystem ausgebreitet.

Mikroskopischer Befund: Milz: wechselndes Verhalten. I. Stelle mit fleckweisen hämorrhagischen Infarzierungen, z. T. mit körnigem Zerfall der Erythrozyten und Kern- und Zelldegeneration. Follikel fehlen. Im übrigen rein myeloides Gewebe mit wechselndem Blutgehalt. Stellen rein myeloiden Gewebes mit grossen Mononukleären, neutrophilen Myelozytennestern, andere mehr neutrophile und eosinophile Leukozyten. Besonders in den Gefässen zahlreiche kernhaltige Rote. Am auffälligsten der ganz enorme Reichtum an Riesenzellen. Diese bieten die verschiedensten Kernformen, einfache grosse Kerne, manche erwecken den Eindruck von Verschmelzungszellen mit mehreren gut ausgebildeten Myelozytenkernen, andere sehr polymorph,



wie die typischen Markriesenzellen. Manche vom Aussehen von plumpen geweihartig verzweigten Chromatinbälkchen, andere aus massenhaften kleinen länglichen und rundlichen Kernteilen bestehend. Hier und dort deutliche meist atypische Kernteilungsfiguren: feinere und plumpere unregelmässig gelegene auch zerbröckelte Chromatinfäden, keine typischen Monaster oder Diaster. Riesenzellen fast stets extra-, selten intravaskulär. An einzelnen Stellen beginnende Bindegewebswucherung. II. und III. Stellen mit Follikelresten. Diese spärlich und meist stark atrophisch, aus wenigen Zellreihen typischer kleiner Lymphozyten bestehend, auch einige nahezu total verödete Follikel. Uebriges Gewebe: Follikelperipherie rein myeloid mit vereinzelten Lymphozyten. Typische Myelozyten wechselnder Grösse, stellenweise auch eosinophile Myelozyten und Leukozyten und grosse Mononukleäre. Myeloide Wucherung hier mächtig, dort nur geringfügig. Riesenzellen im Gegensatz zu I. nur sehr vereinzelt, in der Form aber gleich.

Leber: Keine zirrhotischen Veränderungen. Vergrösserung wesentlich durch Erweiterung der Kapillaren bedingt. Intrakapillär Häufchen und Züge myeloider Zellen wie in Milz, auch Riesenzellen, Zellreichtum jedoch sehr wechselnd. Kapillaren ausgebuchtet. Riesenzellen intrakapillär überall zerstreut, Kernformen wie in Milz sehr wechselnd, schöne getrennte mehrfache Myelozytenkerne, die nach Verschmelzung wie Myelozyten aussehen, sodann mehrere bis zu 10—15 kleine Kernteile, häufig Zeichen von Pyknose, Kernteile oft haarbüschelförmig ausgezogen und zusammengedrängt oder zerbröckelt oder fast ganz verschwunden, sehr selten Phagozytose eines Erythrozyten. Stellenweise gehäuftes Vorkommen bis in Umgebung degenerierter Leberzellen. Leberparenchym stellenweise nekrotisiert, in Umgebung einzeine oder zahlreichere polymorphkernige Leukozyten und einige Lymphozyten z. T. in Zerfall begriffen, kleine und grössere Herde. In den Lymphscheiden der Gefässe selten myeloide Zellen. Periportales Bindegewebe zum grössten Teil ganz frei von Blutzellen. Stellenweise, ebenso unter der Kapsel einige oder Nester von Lymphozyten. Leukämischer Prozess hier also wesentlich intrakapillar, dazu miliare Degenerationsherde des Leberparenchyms.

Nieren: Zeichen chronischer Nephritis mit partieller Verödung der Glomeruli, keine leukämischen Herde. Glomeruli: Erweiterung der Kapselräume, Gerinnungsniederschläge, Kompression der Kapillarschlingen, partielle oder totale hyaline Gefässdegeneration, Kapselverdickung, einige Lymphozyten und Erythrozyten in einigen Kapselräumen. Harnkanälchen: oft zylindrische Ausgüsse, Epithel verschmälert z. T. platt, oder gequollen, zentral vakuolisiert und in Auflösung begriffen, auch trübe Schwellung mit schlechter Kernfärbung.

Nebennieren: Marksubstanz stark zellig infiltriert, Markzellen stark pigmentiert. Wechselnder Blutgehalt, Erythrozyten stellenweise extravasiert, Gefässe teils dilatiert, teils kollabiert. Zellen der Rinde meist gequollen, vakuolisiert, stellenweise in Zerfall begriffen, durchsetzt von Häufchen und Zügen kleiner Lymphozyten, z. T. Phagozyten mit körnig degenerierten Erythrozyten, selten in diesen Herden eine myeloide Zelle. Im Mark überwiegend z. T. rein lymphatische Infiltration, stellenweise einige Myelozyten, ein oder zwei bis drei Riesenzellen. Auch in Gefässbuchten myeloide Zellen. Unter dem Endothel einer grösseren Vene eine typische polymorphkernige Riesenzelle. Unter den Lymphozyten einige Plasmazellen.

Drüsen: Mesenterial, bronchial, tracheal, axillar, retroperitoneal z. T. kaum, z. T. bis Kirschgrösse geschwollen. In allen ähnliche Prozesse, d. h. einmal Zeichen myeloider Umwandlung und entzündliche nekrotisierende Veränderungen. Nirgends Keimzentren. Follikel teilweise kaum noch, teilweise leidlich erkennbar. Mesenterialdrüsen, z. B. Fettgewebe mit Lymphozytenzügen oder drüsenartigen Lymphozytenhäufchen, Bronchialdrüsen pigmentiert mit stellenweiser bindegewebiger Induration. Myeloide Umwandlung mit Vorliebe in Gegend der Markstränge, bestehend aus typi-



schen Myelozyten, grossen Mononukleären, auch eosinophilen, meist ausgesprochen nesterförmig angeordneten Myelozyten und Leukozyten, ferner vereinzelten oder relativ sehr zahlreichen, z. T. ganzen kleinen Nestern von Riesenzellen. Letztere zeigen alle Merkmale wie in Milz und Leber, z. T. auch atypische Kernteilungsfiguren. Einige fallen durch ihre monströse Grösse auf. Die Lymphdrüsenreste bestehen zumeist aus typischen kleinen Lymphozyten, doch finden sich auch häufig Plasmazellen, z. T. in ganzen Häufchen. Die Degenerationsherde liegen sowohl im lymphatischen wie myeloid umgewandelten Gewebe, bestehen aus Zellnekrose und Nekrobiose mit Bildung epitheloider Zellen, nicht selten fibrinöse Gerinnsel in den Herden oder Gefässen, in der Umgebung auch polymorphkernige Leukozyten. In der Markgegend nicht selten Phagozyten mit gefressenen Lymphozyten, Erythrozyten und Leukozyten. Umgebung der Drüsen: Oedem mit Leukozyten, auch Lymphozyten, zwischen Binde- oder Fettgewebszellen auch myeloide Zellen und Riesenzellen. Besonders stark ausgesprochen ist die myeloide Einlagerung in dem Bindegewebe des Lungenhilus in der Umgebung von kleinen Lymphknötchen, die ebenfalls myeloid und degenerativ verändert sind. Die Bindegewebszüge sind stellenweise dicht von Myelozyten durchsetzt. An manchen Orten der Umgebung der Lymphdrüsen finden sich kleine und grössere hyaline, mit Eosin rot gefärbte Kugeln.

Knochenmark: Fibröse Endostitis, starke Wucherung des endostalen Bindegewebes, mit sekundärer Bildung osteoider Bälkchen und Verknöcherung, keine appositionelle Knochenbildung, keine Osteoblastenlager. Das Markgewebe mit den Kapillaren wird dadurch Schritt für Schritt erdrückt, bis schliesslich fast nur Knochenbälkchen mit zwischenliegendem Bindegewebe übrig bleiben. Zwischen den Knochenbälkchen und den Bindegewebsmaschen sieht man vereinzelte Zellen oder Züge myeloider Zellen, vielfach durch Kompression in die Länge gezogen. Daneben liegen noch Markinseln oder grössere Markpartien. Diese bestehen meist aus typischen dicht gedrängten neutrophilen Myelozyten, daneben auch eosinophilen Zellen. Stellenweise hypertrophisches reines Zellmark. Fettzellen fehlen. Einzelne Stellen sind etwas zellärmer, in ihnen erkennt man aber stets beginnende Bindegewebswucherung. Mitunter sieht man kleine und grössere Hohlräume, von z. T. in Degeneration begriffenen myeloiden Zellen begrenzt, anscheinend die Folge zirkulatorischer Störungen. Unter den Markzellen, besonders da, wo sie durch das Bindegewebe verdrängt werden, bemerkt man zahlreiche, z. T. in Häufchen zusammenliegende Riesenzellen. Ihre Form, Kernform, entspricht genau den Verhältnissen in der Milz; auch hier Zeichen von Verschmelzung und atypische Chromatinfiguren, sowie von Degeneration.

Fall XIV. Karl N., 55 Jahre alt. Klinische Behandlung vom 1. bis 8. 9. 1910. Eltern starben an Lebererkrankung und Unterleibskrebs, vier Geschwister an Tuberkulose. Ausser Masern und mit 10 Jahren Wechselfieber nie krank gewesen. Seit $1^1/_2$ Jahren leidet er an Bandwurm, nie Abtreibungskuren. Februar 1910 Herzbeklemmung, Atemnot, Blässe. Seit Mai 1910 arbeitsunfähig. Auf Stahlbhäder Besserung, bald wieder Verschlimmerung, hochgradige Schwäche, Blässe, Ohrensausen, Herzklopfen.

Status und Verlauf: Mittelgrösse, leidlicher Ernährungszustand, ziemlich gutes Fettpolster. Haut und Schleimhäute äusserst blass, leicht gelblich. Herz nach oben bis 3. Rippe, leises systolisches Geräusch, Lungen ohne Besonderheiten. Arterien etwas rigide, Puls weich. Leber eben unter dem Rippenbogen fühlbar, derb, glatt. Milz nicht fühlbar. Urin ohne Besonderheiten. Stuhl gut geformt, makroskopisch normal.

Blut: Hämoglobin 17 pCt., Erythrozyten 1,2 Mill., Leukozyten 95000, in den nächsten Tagen 89000 und 86000: Polynukläre Leukozyten 71,5, Lymphozyten 5,0, Gr. Mononukleären (= Myeloblasten und Promyelozyten) 10,0, Neutrophile Myelozyten 11,0, Eosinophile Leukozyten 0,5, Mastzellen 0,25, Normoblasten 1,75.



Anisozytose, Polychromatophilie, Poikilozytose, selten getüpfelte Rote, selten ein Makrozyt.

Hochgradige Schwäche, leichtes Fieber, Kollaps und Exitus letalis.

Sektionsbefund (im Auszug): Fettreiche, auffallend blasse Leiche. Herzmuskel verfettet, getigert. Klappen intakt. Pleuren glatt, spiegelnd, unter denselben zahlreiche kleine, weisse, linsengrosse Knötchen. Starkes Oedem der Lungen. Kolloidstruma, sonst Hals- und Rachenorgane unverändert.

Milz stark vergrössert, Kapsel verdickt, weich. Durchschnitt blassrosa, Pulpa leicht abstreifbar.

Leber: Kapsel glatt, unter ihr zahlreiche stecknadelkopfgrosse dunkelrote Flecke. Durchschnitt rostfarben, Zeichnung verwaschen.

In rechter Niere einzelne annähernd keilförmige weisse Herde. Darm- und Dickdarmfollikel starkgeschwollen, im Zentrum schwarz gefleckt. Im Darm eine Taenia saginata. Knochenmark des Sternums und der Rippen grau.

Milz: Sehr zellreich. Trabekel deutlich, unverändert. Follikel teilweise erhalten, aber atrophisch, grösstenteils nicht mehr erkennbar. Selten verödete Follikel, fast ohne Zelleinlagerungen. Pulpa fast völlig myeloid umgewandelt, nur in der Umgebung der erhaltenen Follikel noch Lymphozyten beigemengt. Pulpazellen überwiegend neutrophile Myelozyten, Promyelozyten und Myeloblasten, aber auch eosinophile Myelozyten. Polymorphkernige Leukozyten in der Pulpa in der Minderzahl, in den Gefässen aber weit überwiegend. Keine Riesenzellen, vereinzelte Normoblasten. Stellenweise Pigmenthäufchen. Keine entzündlichen Degenerationsherde.

Leber: Hochgradig verändert. Sehr starke Hämosiderosis. Grosse Infiltrate im periportalen, z. T. auch im Lebergewebe. Leberzellen stellenweise stark verfettet, z.T. dem Zerfall, der Auflösung nahe. Kapillaren wechselnde Weite, teilweise buchtig, zahlreiche Leukozyten und Myelozyten beherbergend. Die Infiltrate bestehen grösstenteils aus Leukozyten und Myelozyten, aber auch aus zahlreichen Lymphozyten. Die Leberzellen z. T. isoliert und noch erhalten oder in Degeneration begriffen. Das periportale Gewebe z. T. durch die Zellinfiltration erheblich verbreitert. Einmal in einer Kapillare zwei Riesenzellen mit büschelförmigem geschrumpftem Kern. Einige Kerne der Leberzellen abnorm gross. Vereinzelt periportal Bilder, ähnlich gewucherten Gallengängen, offenbar aber aus Leberzellbalken entstanden.

Knochenmark des Sternums deutlich hyperplastisch, nur ganz vereinzelte Fettzellen, sonst reines dichtes Zellmark. Ueberwiegend neutrophile Myelozyten und Leukozyten, daneben Promyelozyten und Myeloblasten. Relativ zahlreiche eosinophile Zellen. Stellenweise auffallend viel Riesenzellen. Erythrozyten und kernhaltige rote, stark gegenüber weissen Zellen zurücktretend. Keine Megaloblasten.

Lymphdrüse: 3 mesenteriale Lymphknoten, dazwischen Fettgewebe. Lymphknotenstruktur erhalten. In Marksträngen und Randsinus wechselnd starke, im ganzen mässige myeloide Umwandlung. Im Fettgewebe stellenweise dichte diffuse myeloide Infiltration, an einer anderen Stelle lymphatische Infiltration. Eine Riesenzelle zwischen Fettzellen.

Die vier ersten Fälle entsprechen im grossen und ganzen dem typischen Bilde chronisch myeloider Leukämie, welche nach mehrfachen, einmal durch die Behandlung bedingten Remissionen zum tödlichen Ende führten. Der Tod trat zweimal unter akuter Steigerung der leukämischen Symptome, bei Fall IX im Anschluss an eine traumatische Milzruptur, einmal infolge tuberkulöser käsiger Pneumonie, einmal infolge Miliartuberkulose, im vierten Fall XI durch eine septische Komplikation ein. Fall XII nimmt eine Sonderstellung ein, indem einmal die Zahl der kern-



haltigen Zellen im Blut relativ gering war, darunter auffallend viel kernhaltige Erythrozyten vom normo- und megaloblastischen Typus, sodann klinisch im Vordergrund des Bildes die Zeichen chronischer Nephritis und zunehmender Herzinsuffizienz standen. Der Tod erfolgte an Bronchopneumonie und Herzinsuffizienz. Die Sektion ergab ausserdem eine über das ganze Skelettsystem verbreitete Osteosklerose. Im letzten Fall bestand eine schwere perniziöse Anämie mit offenbar beginnender Leukämie.

Die histologischen Veränderungen sind, soweit sie zu den leukämischen zu rechnen sind, in allen Fällen charakterisiert durch die Zeichen der Markhyperplasie und myeloide Umwandlung der Milz und vieler Lymphdrüsen, sowie leukämische Veränderungen anderer Organe in wechselndem Grade.

Die Knochenmarkshyperplasie äussert sich darin, dass das ganze Marksystem von weit überwiegend myeloiden Zellen bevölkert ist, das Fettmark ganz dadurch ersetzt ist. Die kapillaren Gefässe sind stark dilatiert und von myeloiden Zellen eingenommen. Die einzelnen Zellarten sind meist überwiegend neutrophile Myelozyten, daneben finden sich aber reichlich auch alle anderen myeloiden granulierten und ungranulierten Zellformen. Die ungranulierten Myeloblasten sind besonders zahlreich in Fällen, die unter akuter Steigerung des leukämischen Prozesses zum Tode führten (VIII und XI). Riesenzellen wechseln an Zahl, am wenigsten zahlreich sind sie in den letztgenannten Fällen. Auch in Fall XIII mit osteosklerotischen Markveränderungen trat doch an den Stellen, wo die Osteosklerose noch nicht das Zellmark verdrängt hatte, die Hyperplasie des Gewebes deutlich zutage. Auffallend war aber die reiche Zahl von Riesenzellen.

Die myeloide Umwandlung der Milz ist in typischen Fällen eine totale, von Follikeln ist nichts mehr nachweisbar. Auch die Trabekel sind stellenweise aufgelockert und von myeloiden Zellen infiltriert. Lymphozyten finden sich nur ganz vereinzelt, die myeloiden Zellen entsprechen im grossen und ganzen denen des Knochenmarks. Riesenzellen sind meist spärlich, nur im vorletzten Fall waren sie in ganz enormer Anzahl nachweisbar. Dieser Fall und der letzte sind noch besonders erwähnenswert, als sie Aufschluss geben über ein relativ beginnendes Stadium der Erkrankung und die Beziehung der myeloiden Umwandlung zum Follikelgewebe. Einzelne Follikel waren hier noch erhalten, die Pulpa dagegen rein myeloid. Die Follikel waren aber alle mehr oder weniger im Zustand der Atrophie, einige ganz von Lymphozyten, überhaupt von Zellen entblösst. Die Mehrzahl war aber von myeloiden Zellen völlig eingenommen. Dieser Befund ist deshalb wichtig, weil er entschieden dafür spricht, dass es sich hier um eine fortschreitende Atrophie des Follikelgewebes handelte, die offenbar der myeloiden Umwandlung vorausging. Die Follikel erschienen darnach nicht von der



myeloiden Pulpa erdrückt, die myeloide Umwandlung folgte vielmehr erst sekundär der Verödung der Follikel. Die myeloide Umwandlung beginnt demnach, wie auch bei sonstigen myeloiden Umwandlungen bei infektiösen Prozessen in der Pulpa. Noch deutlicher ist diese Beziehung zum lymphatischen Gewebe in den myeloid veränderten Lymphdrüsen. Die myeloide Umwandlung beginnt hier stets in den Marksträngen und Lymphdrüsen, nie in den Follikeln. Diese zeigen alle Grade der Atrophie, können aber noch ziemliche Mächtigkeit behalten, auffallend ist dabei aber die relative Armut des Markes an Lymphozyten. Die myeloiden Zellen entsprechen meist denen der Milz, differieren aber nicht selten in der relativen Zahl granulierter Zellen und besonders von Riesenzellen. Häufig sind sie von extravasierten Erythrozyten begleitet. Im vorletzten Fall XIII waren wieder enorme Mengen von Riesenzellen vorhanden. Die zu- und abführenden Lymphgefässe führen teils myeloide Zellen da, wo das lymphatische Gewebe nicht verödet ist, aber auch reichlich lymphatische. Myeloide Kapselinfiltrate fehlen meist oder sind sehr spärlich, nicht selten sind lymphatische Einsprengungen. Auch in der Umgebung der Drüsen kommen vereinzelte oder in Gruppen stehende freie myeloide Zellen vor. Meist finden sich aber auch zahlreiche Lymphozyten, teilweise in solcher Zahl, dass man den Eindruck gewinnt, als ob sich peripher von der alten Drüse neue Lymphknötchen bilden wollten. Es scheinen demnach auch histologisch gewisse Anzeichen vorhanden zu sein, welche den Verlust lymphatischen Gewebes in Milz und Lymphdrüsen zu kompensieren bestrebt sind.

Betrachtet man die übrigen Organveränderungen, so steht auch hier die Beteiligung der Leber an erster Stelle. Die leukämischen Veränderungen betreffen aber weit überwiegend das Kapillarsystem, das mächtig ausgedehnt erscheint, so dass die Parenchymzellen teilweise komprimiert und atrophiert sind. Selten finden sich auch in den Lymphscheiden der Gefässe oder zwischen den Leberzellen myeloide Zellen. Das periportale Gewebe enthält bald zahlreiche Markzellen, ohne indessen wesentlich dadurch verbreitert zu sein, bald sind sie sehr spärlich oder fehlen ganz. Entsprechend sind die Veränderungen in den Nieren, in denen auch starke Kapillarektasien besonders in den Markkegeln zu Kompressionserscheinungen der Harnkanälchen führen können, daneben kommen in Rinde und Mark kleine perivaskuläre Markzellenherde vor. Auch im Mark der Nebennieren finden sich gelegentlich myeloide Zellhäufchen.

Eine besondere Rolle kommt demnach bei den myeloiden leukämischen Veränderungen dem Verhalten der Gefässe zu, ganz besonders der Kapillaren in den gefässreichen Parenchymen des Knochenmarks, der Milz und der Leber. Sie sind daselbst mächtig erweitert und enthalten grosse Mengen myeloider Zellen. Teilweise sind sie geradezu von weissen Zellen thrombosiert. Hauptsächlich in der Leber bilden sich buchtige Ausweitungen, die man direkt als Brutstätten myeloider Zellen betrachten kann. Dass



hier tatsächlich Zellen neugebildet werden, beweist das Vorkommen von Kernteilungsfiguren. So wird es auch verständlich, dass unter Umständen das Kapillarsystem der Leber weit mehr Markzellen enthält, als der relativ geringen Zahl weisser Zellen im Blut entsprechen könnte, wie im Falle XIII, und dass daselbst Zellbildungen wie zahlreiche Riesenzellen vorkommen, die im peripheren Blut nicht nachweisbar sind. Es sind gewissermassen kleine stehende Gewässer, deren Zellen der Blutströmung entzogen sind. Die Vergrösserung der Leber ist im wesentlichen durch diese Kapillarektasien bedingt. Diffuse Erweiterungen finden sich auch sonst in den Organen in verschiedenster Weise, auch die venösen Gefässe sind teilweise stark erweitert. Sie spielen wohl auch neben anderen Momenten eine Rolle bei der Tendenz zu anhaltenden kapillaren resp. parenchymatösen Blutungen Leukämischer. Jene thrombotischen Verstopfungen der Gefässe besonders in der Milz stehen wahrscheinlich wie bei der lymphatischen Leukämie in ursächlichem Zusammenhang mit den zahlreichen kleinen hämorrhagischen Infarzierungen dieses Organs.

Kurz zu erwähnen sind noch die Veränderungen, welche durch sekundäre infektiöse Momente verursacht werden. Septische Infektionen können in den verschiedensten Organen, besonders Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark zu miliaren und grösseren nekrotischen Zerfallsherden führen. Im Knochenmark können sich wie bei der lymphatischen Leukämie durch Auflösung der zerfallenden Zellen kleine und grössere, meist glattwandige Hohlräume bilden. Besonders bemerkenswert ist, dass auch tuberkulöse Infektion in miliarer Aussaat genau die gleichen Veränderungen im leukämischen Gewebe hervorruft wie beim Nichtleukämischen. Sie bestehen (vergl. Fall X) in nekrotischen, zum Teil verkäsenden Herden, von einigen polymorphkernigen Leukozyten durchsetzt, und einem lymphozytären Zellwall, zum Teil nur in kleinen lymphatischen Zellknötchen. Die Lymphozyten können dabei kaum anders als durch Ablagerung aus der Blutbahn erklärt werden, zumal in der sonst rein myeloiden Milz. Die zelluläre Reaktion auf verschiedene entzündliche Einwirkungen ist also die gleiche wie beim Nichtleukämischen. Das gleiche gilt auch von dem vorletzten Fall. Hier bestanden offenbar drei verschiedene, sich schliesslich kombinierende krankhafte Veränderungen. Irgendeine Ursache führte zu typisch leukämischen Veränderungen. Eine chronische Noxe hatte gleichzeitig nephritische Veränderungen und fortschreitende endostitische Sklerosierung des Markgewebes zur Folge. Schliesslich kamen akut entzündliche Veränderungen hinzu. Die fortschreitende Osteosklerose wirkte zwar der Tendenz des typischen Markgewebes zur Hyperplasie entgegen, indem sie dieses Schritt für Schritt zurückdrängte, vermochte aber die weitere Ausgestaltung der leukämischen Veränderungen von Milz und Lymphdrüsen nicht aufzuhalten. Immerhin scheint ihr Einfluss sich dahin geltend gemacht zu haben, dass die leukämische Blutveränderung quantitativ in bescheidenen Grenzen blieb.

Sie ist wohl auch der Grund für das reichliche Auftreten kernhaltiger Erythrozyten mit teilweise megaloblastischem Typus. Die gleiche Noxe darf man vielleicht auch für die reichliche Zahl myeloider Riesenzellen in allen leukämisch veränderten Organen verantwortlich machen, obgleich hierfür auch örtliche Verhältnisse massgebend sein konnten. In Lymphdrüsen, Leber und Nebennieren fanden sich nun noch akut entzündliche Zerfallsherde. Sie waren im Mark der Nebennieren, wie im periportalen Bindegewebe von lymphatischen Zellinfiltraten begleitet, myeloide Bildungen fehlten im Periportalgewebe ganz. Diese Vorgänge entsprechen denjenigen, die man auch sonst bei entzündlichen Parenchymveränderungen der genannten Organe findet. Sie hatten sich also unbeschadet der leukämischen Veränderungen in typischer Weise entwickelt. Was die Riesenzellen der myeloiden Bildungen dieses Falles betrifft, so enthielten sie teils mehrere, schön ausgebildete Myelozytenkerne, die den Eindruck von Zellverschmelzung erweckten, teils hatten sie polymorphe plumpe Kerne, viele enthielten plumpe atypische Kernteilungsfiguren, wieder andere zeigten Kernschrumpfung und Auflösung. Am häufigsten fanden sie sich in der Umgebung degenerativ veränderten Gewebes, lagen überwiegend extravaskulär, selten innerhalb kapillarer Gefässe. Ein Vergleich der einzelnen Formen sprach dafür, dass sie nicht etwa aus dem Mark verschleppt waren, sondern sich an Ort und Stelle aus grossen Mononukleären bildeten. Sie stellten also Fehlbildungen entwickelungsfähiger einkerniger Markzellen dar, wie dies auch physiologisch bei ihrer Bildung im Mark am wahrscheinlichsten ist.

Besonders hervorzuheben sind die Veränderungen des Falles XII. Wie bei Fall X handelt es sich um eine tuberkulöse Komplikation der leukämischen Erkrankung. Während aber im Fall X die tuberkulöse Noxe sich im wesentlichen nur klinisch in einer auffallenden Reduktion der myeloiden Zellproduktion geltend machte, histologisch aber ausser leichter Bindegewebsentwickelung in der Milz keine deutlichen, die leukämische Wucherung beschränkenden Zeichen bestanden, war es im zweiten Fall neben einer hochgradigen Anämie und Leukämie zu einer allenthalben sichtbaren hochgradigen Zellverarmung der früher myeloid umgewandelten und hyperplasierten Organe gekommen. Im Knochenmark konnte man direkt von einer fortschreitenden Atrophie sprechen, es bestanden deutliche Zeichen von Zelluntergang. In der Milz waren zwar grosse Teile noch myeloid, aber im ganzen mässig zellreich, andere zeigten ebenfalls atrophische Zustände und Zeichen bindegewebiger Induration. Die Leber zeigte nur noch Spuren myeloider Einlagerung in einzelnen erweiterten Kapillaren und periportal. Dabei fiel aber die Weite vieler zellfreier Kapillaren und die aufgelockerte Beschaffenheit und Verbreiterung vieler Stellen des periportalen Bindegewebes auf. Auch die Umgebung einer nekrotisch zerfallenen Hautpartie liess erkennen, dass hier offenbar eine diffuse myeloide Zellinfiltration früher bestanden hatte,



dann aber stark reduziert worden war. Die tuberkulöse Toxinwirkung hatte hier also offenkundig sekundär zu einer fortschreitenden Einschränkung und schliesslich fortschreitender Atrophie des myeloiden Systems geführt. Es bestand nicht nur eine Art lähmender Einwirkung auf die myeloiden Zellen, wie bei Fall X, sondern eine direkt zerstörende atrophierende Beeinflussung.

Auch der letzte Fall XIV verdient besonders hervorgehoben zu werden. Hier handelt es sich offenbar um eine beginnende myeloide Leukämie. Die myeloide Wucherung der Milz hat noch nicht zu erheblicher Vergrösserung des Organs geführt, die Follikel sind zwar zum Teil, aber nicht völlig atrophiert, das Knochenmark ist im Zustand der Hyperplasie. Auffallend sind die schweren Leberveränderungen, wahrscheinlich bestanden dort degenerative lokale Zustände, die sekundär zur Extravasation myeloider und lymphatischer Zellen führten. Auffallend ist die relativ reiche Zahl von eosinophilen Zellen im Knochenmark, etwas weniger in der Milz, im Gegensatz zu der geringen Anzahl während des Lebens im Blute. Dies wie die starke Verschiebung zugunsten der polymorphkernigen Leukozyten im Urin mit dem leichten Fieber legen die Vermutung nahe, dass während der Ausbildung der Leukämie entzündlich chemotaktisch wirksame Stoffe im Blute eine Rolle spielten. Bezeichnend ist ferner, dass in der myeloiden Milz keine Riesenzellen zu finden sind, wohl aber zahlreiche im Knochenmark. Sie entsprechen dort offenbar den Stellen des alten Markes, während sie an den Orten neuerer Wucherung wie auch in der Milz fehlen. Ausser der Leukämie bestehen die Zeichen einer schwersten Anämie mit Hämosiderosis, besonders der Leber. Ob diese mit einer Taenia saginata des Darms zusammenhängt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Die Möglichkeit besteht.

Allem Anschein nach handelt es sich hier um eine myeloide Leukämie, die sich einer schweren Anämie in den Endstadien hinzugesellt hat.

Allgemeine Betrachtungen.

Betrachten wir die beiden Leukämieformen, lymphatische und myeloide Leukämie, zusammen, so zeigen sich wesentliche gemeinsame Symptome, ausgesprochene Parallelismen, andererseits aber wesentliche Verschiedenheiten. Es ist zunächst kein Zweifel, dass lymphatische und myeloide Leukämie zwei getrennte Erkrankungsformen darstellen, die einmal das lymphatische, sodann das myeloide System betreffen. Dadurch sind sie klinisch und histologisch scharf voneinander unterschieden. Die lymphatische Leukämie nimmt in typischen Fällen ihren Ausgang stets von einer sich von den Lymphfollikeln ausbreitenden, schliesslich die lymphatischen Organe gleichmässig beherrschenden Hyperplasie, vergesellschaftet mit einer mehr oder weniger ausgedehnten lymphatischen Umwandlung des Knochenmarks. Im Blut findet sich eine absolute Vermehrung der kleinen Lymphozyten, z. T. wohl durch Auftreten jugend-



licherer, formal aber nicht besonders charakterisierter Zellformen. Die myeloiden Zellen des Knochenmarks erscheinen dadurch mehr oder weniger verdrängt. Die myeloide Form kennzeichnet sich durch myeloide Gewebshyperplasie und myeloide Umwandlung der Milz, eventuell auch der Lymphdrüsen. Diese beginnt stets in der Pulpa, bzw. im Lymphdrüsenmark, niemals im follikulären Gewebe. Das lymphatische Gewebe ist daselbst stark reduziert. Das Blut beherrschen myeloide Zellen mit reichlichen Jugendformen. Dir lymphatische Leukämie zeigt ferner eine ausgesprochene Neigung zu flächenhafter und knötchenförmiger Infiltration der verschiedensten Gewebe, Milz-, Lymphdrüsenkapsel, lockeres Binde- und Fettgewebe, Submukosa der Schleimhäute, Schweissdrüsen, ganz besonders des periportalen Bindegewebes. In der Peripherie der Lymphdrüsen kann es zur Neubildung von Lymphknoten kommen, Nieren und Muskeln, selbst Herzmuskel und andere Organe können lymphatische Einlagerungen aufweisen. Im einzelnen ist ihr Vorkommen aber grossem Wechsel unterworfen. Die Beteiligung der Gefässe durch Ektasien, buchtige Erweiterungen, ist ebenfalls nachweisbar, tritt aber gegenüber jenen Infiltrationen merklich zurück. Dagegen ist bei der myeloiden Form die bedeutende Ektasie besonders der kapillaren Gefässe charakteristisch, sie können geradezu Brutstätten für myeloide Zellen abgeben. Die infiltrativen Prozesse kommen zwar an nahezu den gleichen Orten vor, erreichen aber selten bedeutenden Umfang und können ganz fehlen. Eigentlich tumorartige Infiltrationszustände sind bei den chronischen Formen selten, öfter bei den akuten zu beobachten. Wahrscheinlich stehen sie dort stets mit lokal entzündlichen Veränderungen oder kleinen Blutungen in Zusammenhang.

Für die Entstehung aller dieser leukämischen Bildungen sind nun direkte toxische Reizwirkungen einerseits, Beziehung zu echter Tumorbildung andererseits geltend gemacht worden. Betreffs der toxischen Reizwirkungen ist zu bedenken, dass es sich bei allen Leukämien um rein parenchymatöse echte Hyperplasien an sich normaler Zellen handelt, dass irgend welche entzündliche Begleiterscheinungen in unkomplizierten Fällen fehlen. Nun ist allerdings nicht zu bestreiten, dass jede entzündliche Reizursache bei einer gewissen geringen Reizstärke hyperplastische Zustände im Gefolge haben kann, verfolgt man aber eine grössere Anzahl ätiologisch gleicher entzündlicher Reizwirkungen, aber von verschiedener Intensität, so findet man eine ganze Kette verschiedener degenerativer Gewebsveränderungen und reparatorischer Wachstumsvorgänge, deren Summe erst die der Reizwirkung eigentümliche Reaktion, das ist die besondere entzündliche Erkrankung im histologischen Sinne, ausmacht, so bei tuberkulösen, syphilitischen, Hodgkinschen Erkrankungsformen. Bei der Leukämie fehlt diese typische Reaktion hingegen vollständig, es handelt sich stets nur um rein hyperplastische Wachstumsvorgänge. Nun findet man bisweilen in leukämisch veränderten Organen nicht selten Zeichen

bindegewebiger Induration, im Knochenmark auch osteosklerotische Prozesse, wie auch in einigen der angeführten Fälle. Besonders Pappenheim, aber auch andere, vertreten nun die Ansicht, dass es sich hierbei um eine Art beginnende Heilung, Vernarbungsprozesse der Leukämie handelt, ähnlich echten entzündlichen Gewebsveränderungen. Betrachtet man diese Vorgänge aber genauer, so erkennt man unschwer, dass es sich dabei stets um sekundäre Prozesse, Bindegewebsentwicklung durch sekundär entzündliche, oft tuberkulöse Prozesse oder Ausgänge von durch Zirkulationsstörungen bedingten lokalen Degenerationszuständen handelt. Die eigentlich leukämische Zellwucherung kennt kein bindegewebiges Endstadium. Schon aus diesem Grunde ergibt sich, dass zwischen leukämischer Hyperplasie und äusserer Krankheitsursche keine direkte Beziehung bestehen kann, höchstens eine indirekte. Es ist denn auch nicht gerechtfertigt, mit Pappenheim leukämische und granulomatös-entzündliche Zustände miteinander in Beziehung zu setzen. Beide sind vielmehr prinzipiell voneinander verschieden.

Aber auch für tumorartiges Wachstum fehlen bestimmende Merkmale. Von einer echten knotenförmigen Metastasenbildung kann gar nicht die Rede sein, auch fehlt jede Beteiligung der Stützsubstanz am Aufbau des leukämischen Gewebes. Wenn man allerdings Milz-Lymphdrüsenkapsel, Muskulatur, Leber-Pankreasgewebe von lymphatischen Zellen infiltriert und erdrückt findet, könnte man wohl an tumuröse Entartung leukämischer Hyperplasie denken. Dennoch glaube ich auch für diese Fälle nicht, dass echte Tumorbildung vorliegt. Es handelt sich vielmehr zum grössten Teil bei diesen Vorkommnissen um einfache Gewebsinfiltration durch Diapedese weisser Zellen aus Blut- und Lymphgefässen. Als entwicklungsfähige Zellen führen sie zu weiterer Ausbreitung der lymphatischen Zellmassen. Die Ursachen sind überwiegend zirkulatorische Störungen. Auf diese muss meines Erachtens überhaupt ein viel grösseres Gewicht gelegt werden, als dies gemeinhin geschieht. Es mag ja richtig sein, um mit Naegeli zu sprechen, dass nicht einzusehen ist, warum nicht in jedem Organ leukämische, besonders lymphatische Bildungen entstehen sollten, doch gilt dies nicht bedingungslos. An Orten, wo sich einmal myeloide Bildungen festgesetzt haben, oder wo präformierte Lymphknötchen bestehen, ist die weitere Ausbreitung in die Nachbarschaft wohl verständlich, wo diese aber fehlen oder nicht präformiert sind, müssen besondere Ursachen hinzukommen. Als solche möchte ich in erster Linie zirkulatorische, in zweiter entzündliche Störungen ansprechen. Dies erhellt auch daraus, wenn man sich die Folgen dieser Störungen und das Verhalten der lymphatischen und myeloiden Zellen unter nicht leukämischen Zuständen vergegenwärtigt.

Störungen der Lymphzirkulation führen häufig zu einer Anschoppung von Lymphozyten in den Lymphgefässen und Lymphspalten. Zirkulatorische Störungen in den Blutgefässen und Kapillaren bedingen rasch



Schädigungen der Gefässwände, erhöhte Durchlässigkeit, Austritt von Blutflüssigkeit und konstant von Lymphozyten. Bei stärkerer Blutstauung gesellen sich Erythrozyten und vereinzelte myeloide Leukozyten hinzu. Die Zahl ausgetretener Lymphozyten kann eine recht erhebliche sein. Bei Gefässrupturen treten natürlich alle Blutelemente gleichmässig aus. Akut entzündliche Prozesse mit chemotaktischer Reizwirkung auf die myeloiden Leukozyten lassen diese aus den Gefässen austreten, unter Zurückdrängung der Lymphozyten. Nach Ablauf der akuten Entzündungsvorgänge oder bei von vorneherein chronischen Entzündungen treten hingegen stets mehr oder weniger reichlich Lymphozyten im Entzündungsgebiet auf. Lymphatische Infiltration aus den Gefässen kommt also bei den verschiedensten Zuständen äusserst leicht zustande. Nun spielen Stockungen in der Lymph- und Blutzirkulation bei leukämischen Gefässen durch Anschoppung lymphatischer oder myeloider Zellen zweifellos eine grosse Rolle, auch sekundär entzündliche Prozesse sind nicht selten, die Bedingungen für den Austritt weisser Zellen sind daher oft gegeben.

Im allgemeinen wird man erwarten können, dass hierbei in erster Linie lymphatische Zellen zum Austritt aus den Gefässen gelangen. Dass dem in der Tat bei beiden Formen der Leukämie, auch der myeloiden, so ist, beweisen die Veränderungen in Fall XIII und XIV in der Leber und anderen Organen. Irgend welche entzündliche oder zirkulatorische Störungen haben hier einmal zu fast ausschliesslicher lymphozytärer (XIII) oder doch überwiegend lymphozytärer (XIV) Infiltration des periportalen Gewebes geführt trotz bestehender myeloider leukämischer Blutveränderung. Im zweiten Fall kam es wohl infolge stärkerer degenerativer Parenchymveränderung auch zum Austritt myeloider Zellen. Ermöglicht wurde dieses Verhalten wohl hauptsächlich dadurch, dass es sich um relativ geringe Grade leukämischer Organ- und Blutveränderung handelte. Bei stärkerer Ueberschwemmung des Blutes mit myeloiden Zellen sind einmal die Bedingungen für erheblichere Zirkulationsstörungen und Gefässwandschädigungen, sodann aber auch zum erheblicheren Austritt myeloider Zellen gegeben. Sind unter diesen zahlreiche proliferationstüchtige Elemente, so kann eine weiter um sich greifende myeloide Zellproduktion die Folge sein. Die etwa mitausgetretenen lymphatischen Zellen werden erdrückt und treten ganz zurück. Bei der lymphatischen Leukämie hingegen müssen, da die genannten Momente gerade den Austritt lymphozytärer Zellen begünstigen, schon theoretisch infiltrative Zustände besonders begünstigt sein. In der Tat überwiegen sie ja auch ganz bedeutend gegenüber der myeloiden Form.

Da gleichzeitig enorm viele und der Proliferation fähige Elemente austreten können, resultieren jene mächtigen Infiltrationszustände in den verschiedensten Organen und besonders an Orten chronisch entzündlicher Veränderungen. Ein grosser Teil sekundärer myeloider und besonders lymphatischer Organveränderungen dürfte demnach wesentlich durch In-



filtration aus den Gefässen stammender Zellen zu erklären sein. Aber auch für die myeloiden resp. lymphatischen Umwandlungen in Milz und Lymphdrüsen resp. Knochenmark ist meiner Ansicht nach kaum eine andere Erklärung möglich, als die durch Kolonisation von aus den Blutgefässen stammenden Zellen. Auch den Zusammenhang dieser Bildungen mit vorausgehenden Schädigungen der Follikelapparate der Milz und der Zellen des Knochenmarks wird man nicht von der Hand weisen können, wenn man die offensichtlich der myeloiden Einlagerung vorangehende Follikelatrophie im Fall XII, das Vorkommen fleckiger Atrophien im Knochenmark des IV. Falles bedenkt. Dafür spricht auch die ausgesprochen herdförmige Ausbreitung lymphatischer Markumwandlung sowie das häufige Vorkommen partieller myeloider Milzumwandlung bei infektiöstoxischer Milzschädigung, sowie das Vorkommen beider bei perniziösanämischen Milz- und Markveränderungen.

Auf die Vorgänge myeloider und lymphatischer Umwandlungen von Milz einerseits, von Knochenmark andererseits ist bei der Diagnose leukämischer Veränderungen das grösste Gewicht zu legen. Ich möchte sie für die wichtigsten Merkmale halten und glauben, dass sie den Anstoss zur Entstehung leukämischer Zustände überhaupt abgeben. Dies geht auch daraus hervor, dass es Fälle lymphatischer Leukämie mit lymphatischer Umwandlung des Knochenmarks ohne Vergrösserung von Milz und Lymphdrüsen gibt, worauf schon Pappenheim hingewiesen hat und wozu auch Fall II zu gehören scheint, dass andererseits myeloide Leukämien vorkommen mit mächtigem myeloiden Milztumor, in denen das Knochenmark fast reaktionslos ist (Butterfield) oder durch osteosklerotische Prozesse mehr und mehr zugrunde gerichtet erscheint (Nauwerk und Moritz, Assmann, Schmorl, Heuck, Fall XII). Durch diese Umwandlungen wird eben erst die Umstimmung des gesamten lymphatischen oder myeloiden Systems zur allgemeinen Hyperplasie bedingt. Das Vorkommen der eben genannten Fälle würde sich dann daraus erklären, dass entweder diese Umstimmung relativ spät erfolgt oder durch krankhafte Prozesse im betreffenden Organ hintangehalten wird. Da in diesen Fällen die Blutleukämie zwar qualitativ deutlich erkennbar, quantitativ aber in meist sehr bescheidener, die Normalzahl weisser Blutzellen oft nicht überschreitender Ausdehnung verläuft, kann man sie als gewissermassen rudimentäre Formen, als Formes frustes (Aubertin), latente Leukämien (Plethe) bezeichnen. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Diagnose der rudimentären lymphatischen Formen oft schwierig, ohne histologisch-anatomische Grundlage unmöglich sein kann. Denn auch chronisch entzündliche Veränderungen können unter Umständen zu relativer Vermehrung der kleinen Lymphozyten im Blute führen, ohne dass irgend welche typisch leukämischen Veränderungen beständen. Ebenso darf bei Splenomegalien auf das Vorhandensein einiger Myelozyten im Blut allein kein zu grosses Gewicht gelegt werden. Doch dürfte bei

reichlicher Menge, erheblicher Vermehrung der Mastzellen und eosinophilen Zellen event. mit Hinzutreten zahlreicher kernhaltiger Erythrozyten kaum ein ernstlicher Zweifel an der Diagnose myeloider Leukämie bestehen. Die Diagnose lymphatischer Leukämie lediglich auf Grund lymphatischer Hyperplasie mit Kapselinfiltrationen von Milz und Lymphdrüsen, event. auch lymphatischer Einlagerungen in das periportale Bindegewebe zu stellen (Fabian, Naegeli, Schatiloff), ohne den Nachweis lymphatischer Markumwandlung halte ich nicht für gerechtfertigt, zumal bei nicht leukämischem Blutbefund, insbesondere dann nicht, wenn es sich um den kindlichen Organismus handelt.

Das Ausbleiben der konsekutiven System-Hyperplasie könnte aber auch durch ein weiteres Moment bedingt sein. Wir sehen nämlich besonders bei leichteren Graden von Leukämien stets gewisse reaktive Wachtumsäusserungen des nicht leukämisch wuchernden Systems, ein Zeichen, dass dieses durch vermehrte Anstrengung bestrebt ist, den eigenen Gewebsverlust einerseits, das übermässige Wachstum andererseits auszugleichen. Eine Zeitlang könnte dadurch, z. B. bei Fall II, der allgemeinen Gewebshyperplasie des leukämisch metaplasierenden Gewebes wohl Einhalt getan werden, auf die Dauer dürfte aber auch hier, falls nicht sekundäre krankhafte Prozesse es verhindern, die allgemeine Systemhyperplasie nicht ausbleiben. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung sehen wir denn aucheine solche Umstimmung des leukämisch wuchernden Gewebes eintreten, dass schliesslich auch jene Gegenreaktion des nicht leukämisch hyperplasierten Systems mehr und mehr erlischt. Wir sehen ja häufig infektiöse Erkrankungen, von denen wir aus Sektionsbefunden wissen, dass sie zu Milzfollikelschädigungen und myeloider Pulpaumwandlung führen, mit mächtigen danach zum Teil auch als myeloid anzusprechenden Milztumoren, oft auch mit leukämieähnlichem Blutbefund verlaufen, nach Vernichtung der entzündlichen Ursache aber wieder normalen Verhältnissen Platz machen. Sicherlich ist es hier die lymphatische Gegenreaktion, wie wir sie nach jeder Leukozytose sehen, verbunden mit der Regeneration des lymphatischen Milzgewebes zum grössten Teil, die im gesamten Blutsystem die normalen Verhältnisse wiederherstellt. Bleibt aber diese Regeneration ungenügend oder ist vielleicht die myeloide Umwandlung zu weit vorgeschritten, so kann dadurch wohl der Anstoss zur weiteren Ausbildung echt leukämischer Veränderungen gegeben sein.

Was die Entstehung der Leukämien betrifft, so hängt sie nach dem Gesagten eng mit der Frage nach der Entstehung myeloider Milz- oder lymphatischer Knochenmarksumwandlung zusammen. Wie schon mehrfach betont und begründet, glaube ich, dass sie von einer primären Milz- bzw. Markschädigung abhängig ist und dass dafür die verschiedensten ätiologischen Momente in Betracht kommen können. Die Leukämien sind demnach stets sekundäre, nicht direkt mit äusseren Krankheits-



ursachen in Zusammenhang stehende Symptomenkomplexe. Vielleicht spielt bei der lymphatischen Leukämie eine gewisse Abnutzung des myeloiden Systems mit partieller Markatrophie eine Rolle, in deren Gefolge es zu lymphatischer Zellansiedelung im Mark und ihren Folgezuständen kommt. Dafür würde die eigentümliche Tatsache sprechen, dass fast alle lymphatischen Leukämien dem späteren Lebensalter angehören und überwiegend das Schädlichkeiten im ganzen mehr ausgesetzte männliche Geschlecht betreffen. Die bisher beschriebenen Fälle von lymphatischer Leukämie im Kindesalter gehören teils der akuten, wie ich glaube stets myeloiden Leukämie an, teils besteht berechtigter Zweifel an der Diagnose einer Leukämie.

Auf die Frage der akuten Leukämien soll hier nicht näher eingegangen werden. Ich betone nur, dass ich nicht glaube, dass es eine akute echte lymphatische Leukämie überhaupt gibt, dass alle akuten Leukämien wesentlich als Myeloblastenleukämien aufzufassen sind. Sie entstehen unter den gleichen Voraussetzungen wie die chronische myeloide Leukämie, unterscheiden sich nur dadurch, dass alle Wachtumsvorgänge sich viel rascher vollziehen und die Ausreifung der ungranulierten myeloiden Zellformen in granulierte infolge zu rascher Bildung oder unter dem Einfluss toxischer Substanzen nicht zustande kommen kann.

Auch auf die Verhältnisse beim kindlichen Organismus soll erst an anderer Stelle näher eingegangen werden. Da es sich hier um ein in der Ausbildung begriffenes Organ handelt, wird man nicht erwarten können, genau die gleichen Verhältnisse wie beim Erwachsenen zu finden. Bekanntlich verlaufen auch alle Reaktionen von seiten des myeloiden wie lymphatischen Systems nach In- und Extensität bedeutend stärker als beim Erwachsenen. Es empfiehlt sich daher nicht, sie mit den Verhältnissen beim Erwachsenen gemeinsam zu betrachten.

Therapie der Leukämien.

Ueber die Therapie der Leukämien sei nur soviel gesagt, dass die bisherigen Erfolge an der Breslauer Klinik mit den allgemeinen Erfahrungen übereinstimmen. Erhebliche Besserungen wurden bei sehr vielen myeloiden Leukämien durch Milzbestrahlungen allein bewirkt, mit Besserung des Hämoglobinwertes und der Zahl der roten Blutkörperchen, sowie zum Teil nahezu Verschwinden des Milztumors. Qualitativ blieb aber das leukämische Blutbild bestehen. Sehr auffällig war meist auch die über einige Wochen sich erstreckende günstige Nachwirkung der Bestrahlung, so dass ohne Behandlung weitergehende Erfolge zu verzeichnen waren. Nach etwa 2 Monaten begann aber meist das Rezidiv. Eine ausgezeichnete, über 4 Monate dauernde Besserung zeigte sich bei einem Patienten, der nach der Bestrahlung längere Zeit Sonnenbäder der Milzgegend genommen hatte. Manche Fälle verhielten sich sehr lange ganz refraktär gegen die Bestrahlung, bis endlich bei längerer Bestrahlungs-



dauer, bis zu 3/4 Stunden, eine Besserung, und zwar dann meist rasch eintrat. Zwei Fälle reagierten erst, nachdem gewissermassen zur Unterstützung der Behandlung eine infektiöse Sekundärinfektion, wie eine Angina, schädigend auf die Blutzellen eingewirkt hatte. Einige blieben ganz unbeeinflusst oder verschlechterten sich zusehends unter der Bestrahlung. Aus früherer Zeit sind einige günstige Wirkungen durch Arsentherapie zu berichten. Andere Mittel kamen nicht zur Einwirkung. Ein Versuch mit toxischen Substanzen, wie Tuberkulin oder Diphtherieantitoxin scheint, obgleich die natürliche Erkrankung bes. die Tuberkulose manchmal einen günstigen Einfluss erreicht, nach den Misserfolgen von Weitz und Tavernese nicht empfehlenswert. Länger dauernde Besserung wurden durch in kurzen Intervallen wiederholte Milzbestrahlungen in mehreren Sitzungen erzielt.

Für die lymphatische Leukämie wurden nur in wenigen Fällen durch Bestrahlung von Milz und Lymphdrüsenpaketen vorübergehende Besserungen erzielt, die meisten Fälle verhielten sich refraktär. Gut war indessen der Erfolg der Milzbestrahlung bei jenem Fall mit mächtigem Milztumor (I.). Im ganzen vermag die Röntgenbehandlung wohl bessernd zu wirken, von einer Heilung der Krankheit sind wir aber noch weit entfernt.

Literatur.

Assmann, Beiträge zur osteosklerotischen Anämie. Zieglers Beiträge. 1907. Bd. 41. — v. Domarus, Der gegenwärtige Stand der Leukämiefrage. Folia haemat, 1908. S. 337. Literatur. — Fabian, Ueber den Wert des Pinkusschen Zeichens. ein Beitrag zur hämatologischen Diagnostik. Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 6. — Fabian, Naegeli und Schatiloff, Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virchows Archiv. 1907. 190. Bd. S. 436. — Fowelin, Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Leipzig. 1907. — P. Krause, Zur Röntgenbehandlung von Bluterkrankungen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 8. — Derselbe, Zur Röntgenbehandlung der Leukämie und Pseudoleukämie. Ebendaselbst. — Kühnau, Ueber leukämische Nierenveränderungen. Verhdl. d. 17. Kongr. f. inn. Med. 1899. S. 188. — Menetrier et Aubertin, La leucémie myéloide. Paris. 1906. — Minkowski, Ueber Leukämie und Leukozytose. Verhdl. d. 17. Kongr. f. inn. Med. 1899. S. 158. — Nauwerk und Moritz, Atypische Leukämie mit Osteosklerose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 84. S. 558. — Pappenheim, s. Prolegomena in Folia haematologica. 1904—1910. — Tavernese, Sulle modificazioni del sangue leucemico per effetto di siero eterogenico. Gaz. internaz. di med. 1906. No. 57. Ref. Fol. haematol. 1909. S. 255. — Weitz, Tuberkulinbehandlung bei Leukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. — Kurt Ziegler, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Jena. 1906. — Derselbe, Ueber die Beziehung zwischen myeloider Umwandlung und myeloider Leukämie und der Bedeutung der grossen mononukleären, ungranulierten Zelle. — Derselbe, Ueber die Morphologie der Blutbereitung bei perniziöser Anämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 99. — K. Ziegler und H. Schlecht, Untersuchungen über die leukozytotischen Blutveränderungen bei Infektionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92.



III.

Aus der I. medizinischen Universitäts-Klinik in Wien.
(Vorstand: Prof. C. v. Noorden.)

Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion.

(IV. Mitteilung.)

Ueber Beziehungen der Ueberfunktion zur Konstitution.

Von

Privatdozent Dr. **W. Falta** (Wien), Dr. **L. H. Newburgh** (Cincinnati) und Dr. **Edmund Nobel** (Wien).

Einleitung.

In der Pathologie der Blutdrüsenerkrankungen spielt heute die Frage der Ueberfunktion resp. Unterfunktion eine grosse Rolle. Die meisten neueren klinischen Arbeiten stehen unter diesem Gesichtspunkt und suchen von ihm aus den Symptomenkomplex der einzelnen Blutdrüsenerkrankungen aufzulösen. Unterstützend in dieser Richtung waren und sind die Resultate der experimentellen Forschung, die durch Exstirpation der Blutdrüsen resp. durch Einverleibung von Blutdrüsenextrakten die krankhaften Vorgänge nachzuahmen suchen. Es gibt aber bisher keine Blutdrüsenerkrankung, über die man sich zu einer einheitlichen, allgemein akzeptierten Anschauung durchgerungen hätte. Am klarsten liegen wohl die Verhältnisse heute in bezug auf die durch den Ausfall der Schilddrüse hervorgerufenen Krankheitsbilder, nachdem es gelang, den auf Funktionsstörung der Epithelkörperchen basierenden Symptomenkomplex abzutrennen[1]). Doch schon in der Frage der Ueberfunktion der Schilddrüse stossen wir auf viele kontroverse Ansichten, da die Annahme eines Dysthyreoidismus von manchen Autoren noch aufrecht erhalten wird. In der Hypophysenfrage ist insofern ein Fortschritt zu verzeichnen, als man zwischen Syndromen, die auf Funktionsstörung des glandulären und des nervösen Anteils beruhen, zu unterscheiden beginnt. Am wenigsten befriedigen unsere Kenntnisse über das chromaffine System. Hier beginnt die Unsicherheit schon damit, dass wir über den Umfang, in dem sich dasselbe an der Regulation des Blutdrucks und

1) Dies gilt allerdings nur von den Insuffizienzerscheinungen der Epithelkörperchen. Die Ueberfunktionserscheinungen sind noch rein hypothetisch.



Stoffwechsels, besonders des Kohlehydratstoffwechsels physiologischer Weise beteiligt, noch wenig wissen.

Von Zuständen der Unterfunktion kennen wir nur den Morbus Addisonii. Das Symptomenbild desselben ist aber durch die sehr häufige Miterkrankung der Nebennierenrinde kompliziert. Auf eine Ueberfunktion dieses Systems kann man höchstens mit einiger Sicherheit gewisse Symptome der interstitiellen Nephritis zurückführen. Und doch ist in Analogie mit anderen Blutdrüsen zu erwarten, dass Ueberfunktionszustände dieses Systems häufiger vorkommen, und dass sie besonders am Zustandekommen des Diabetes mellitus mitbeteiligt sind.

In den folgenden Untersuchungen, die sich auf einen langen Zeitraum erstrecken, waren wir bestrebt, zur Lösung dieser Fragen beizutragen, indem wir in Analogie mit früher mitgeteilten Tierexperimenten die Wirkung einverleibter Blutdrüsenextrakte im menschlichen Organismus unter normalen und pathologischen Verhältnissen studierten. Dabei leiteten uns besonders therapeutische Intentionen, indem wir eine Erweiterung der Indikationen für die Anwendung dieser so ungemein wirksamen Substanzen suchten.

Die Versuche mit Pituitrinum infundibulare sind vorderhand nur sehr spärlich und beziehen sich durchwegs nur auf dessen diuretische Wirkung. Hingegen sind die zahlreichen Versuche mit Adrenalin und Thyreoidin schon eher geeignet, eine Vorstellung von den ungemein mannigfaltigen Wirkungen dieser Substanzen im menschlichen Organismus zu geben. In einzelnen Fällen haben wir auch Versuche mit Pilokarpin hinzugefügt, um, wie Eppinger und Hess[1]) dies taten, die Erregbarkeit autonomer Nerven gleichzeitig zu prüfen. Indem wir, basierend auf den Erfahrungen im Tierexperiment, in einer grossen Anzahl von Fällen nach allen dort beobachteten Wirkungen forschten, zeigte sich bald, dass bei Einhaltung einer bestimmten Dosis nicht nur einzelne Individuen sich als refraktär, andere als besonders empfindlich erwiesen, sondern dass bei ein und demselben Individuum, die Wirkung desselben Mittels in seinen einzelnen Qualitäten weit dissoziierte. Es war naheliegend, die Ursache für diese Dissoziation der Wirkung in konstitutionellen Verschiedenheiten und bei den intimen Beziehungen der betreffenden Substanzen zum vegetativen Nervensystem und zu anderen Blutdrüsen die Ursache dieser konstitutionellen Verschiedenheiten in einer verschiedenen Reaktionsfähigkeit des hormonopoetischen Apparates resp. der von den Hormonen beeinflussten Erfolgsorgane zu suchen. Auf diese Weise näherten wir uns wieder der eingangs erwähnten Frage, ob die in Zuständen der Ueberfunktion zu beobachtenden mannigfaltigen Erscheinungen sich alle aus einer reinen Ueberfunktion erklären lassen, oder ob wir tatsächlich zur Annahme einer qualitativ geänderten Funktion (Dysfunktion) zu greifen genötigt sind.

1) Eppinger u. Hess, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Diese Zeitschr. Bd. 67.



I. Kapitel. Klinisches Material.

(Die technischen Details werden in den Kapiteln II—IV beschrieben.)

Fall I. W. W., 24 Jahre. Meningitis cerebrospinalis. Februar 1909. Adrenalin 0,001 subkutan. Keine deutliche Wirkung, weder auf Puls noch auf Blutdruck. Zucker in Spuren.

Fall II. W. K., 44 Jahre. Sklerodermie, Stenosis pylori. Januar 1910.
Puls / Blutdruck } Keine Steigerung, keine subjektiven Beschwerden, kein Zucker.

Fall III. S. G., 42 Jahre. Cholelithiasis, Neurosis vagi. Mai 1910. Superaziditätsbeschwerden, Körpergewichtsabnahme, Schwindel, Nikotinabusus, Herzkrämpfe, zeitweise Pulsus bigeminus oder trigeminus, schwere spastische Obstipation.

10. 5. 7400 Leukozyten, davon: Neutrophile 46 pCt., Grosse Mononukleäre 5,5 pCt., Lymphozyten 46 pCt., Eosinophile 2,5 pCt. — Blutdruck 85.

2.—5. 6. Thyreoidinversuch.

		Vorher	Nachher
Puls		70	75
Blutdruck		80	70
Körpergewicht		69,3	68,2
Tremor		leicht	leicht
Herzklopfen		0	0
Chvostek		0	0
Alimentäre Glykosurie		0	0
Leukozyten	Neutrophile	47	29!
	Lymphozyten u. Mononukleäre	49	68
	Eosinophile	4	3

Kopfschmerzen, Angstgefühl, Schweiss vermehrt, bisher immer harte Stühle, mit Haustreneindrücken, am 3. Tage zwei weiche Stühle.

Pituitrinversuch: 2 ccm subkutan: 220, 144, 80, 43.

Pilokarpin: 0,01 subkutan, starke Schweisse und Salivation.

Adrenalin: 0,001, kein D.

Atropin: 2 × 0,001 per os 3 Tage hindurch. Am 3. Tage Adrenalin: 0,001, keine diuretische Wirkung, aber 9,9 D, starkes Zittern, Kopfschmerzen, Lymphozyten 24 Stunden nach der Injektion: Neutrophile 55 pCt., Mononukleäre $42^1/_2$ pCt., Eosinophile $2^1/_2$ pCt.

Fall IV. 36 Jahre. Lues cerebri, Diabetes insipidus. Mai 1909. Tägliche Harnmengen um 9000 ccm.

1. 6. 0,001 Adrenalin subkutan.
Puls / Blutdruck } ganz allmählicher Anstieg { von 92 auf 116. / von 105 auf 120.

Nach 50 Min. Puls und Blutdruck noch auf 116 resp. 120, keine Zuckerausscheidung, nach 7 Std. Temperatursteigerung bis 39°, Gesicht stark gerötet, mässige Kopfschmerzen. Während in den vorhergehenden Tagen die Harnmengen zwischen 8700 und 9400 schwankten, beträgt am Injektionstag dieselbe 4300, am nächsten Tage 5600, später 6000, 6000, 7200, 8500 und bleibt dann zwischen [illegible]500 und 10000.

Die Konzentrierung des Harns kann durch das Fieber bedingt sein.

Fall V. S. J., 60 Jahre. Myelogene Leukämie.
26. 4. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.
Puls / Blutdruck } allmählicher Anstieg { von 80 bis 88. / von 90 bis 135.
Nach 2 Stunden Schüttelfrost, Zucker negativ.



Fall VI. W. C., 47 Jahre. Spondylitis tbc. Februar 1909.

0,001 Adrenalin subkutan.

Puls } allmählicher Anstieg { von 114 auf 132.
Blutdruck } allmählicher Anstieg { von 105 auf 165.

Höhestadium nach einer halben Stunde, Schüttelfrost. Nach 1 Stunde 10 Min. Puls 128, Blutdruck 145, Zucker negativ.

Fall VII. K. R., 41 Jahre. Lupus erythematosus. April 1909.

0,001 Adrenalin subkutan.

Puls } etwas rascher Anstieg { von 100 bis 108.
Blutdruck } etwas rascher Anstieg { von 140 bis 160.

Der Blutdruck sinkt langsam ab, keine subjektiven Beschwerden, Zucker positiv.

Fall VIII. K. A., 24 Jahre. Sklerosis multiplex. Mai 1910. Beginn mit Zwangslachen, Verlust des Füllungsgefühls der Blase, Nystagmus rotatorius, Schweisse, Spur Eiweiss im Harn, Wassermannsche Reaktion negativ, alimentäre Glykosurie (100 g) negativ.

24.—27. 5. Thyreoidinversuch.

		Vorher	Nachher
Puls		75—80	80
Blutdruck		115	115
Halsumfang		39	38
Tremor		0	+
Herzklopfen		0	0
Chvostek		0	0
Körpergewicht		54	54,7
Leukozyten	Neutrophile	75	75
	Mononukleäre	22	23
	Eosinophile	3	2
Alimentäre Glykosurie		0	0,7

Während der Tablettenmedikation völliges Sistieren der Schweisse, am letzten Tag Kopfschmerzen.

Später Pilokarpin 0,01 subkutan: starke Salivation, starkes Schwitzen.

Pituitrin 2 ccm subkutan: 32, 72.

Adrenalin 0,001 subkutan.

Leukozyten: vorher 9000: Neutrophile 68 pCt., Lymphozyten 16 pCt., Mononukleäre 11 pCt., Eosinophile 5 pCt.; nach 1 Stunde 11100: Neutrophile 70 pCt. Lymphozyten 15 pCt., Mononukleäre 12 pCt., Eosinophile 3 pCt.; nach 9 Stunden 9000: Neutrophile 72 pCt., Lymphozyten 21 pCt., Mononukleäre 2 pCt., Eosinophile 5 pCt.

Starker Tremor, Blässe, Aufgeregtheit, Trockenheit der Haut durch $1^1/_2$ Stunden, Zucker 3,3.

Fall IX. F. J., 42 Jahre. Achylia gastrica, Diabetes levis. Bei reichlich kohlehydrathaltiger Kost Spuren von Zucker.

5. 7. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: Zuerst leichter Abfall, mit starker Arrhythmie, dann minimale Steigerung.

Blutdruck: Allmählicher Anstieg von 80 auf 110 (15 Min.), dann allmählicher Abfall; Schwindelgefühl.

8—9 Uhr	70 ccm	kein Zucker.
9—10 „	40 „	
10—11 „	20 „	

Fall X. Sch. E., 18 Jahre. Diabetes mellitus. Eintritt 22. 1. 1910.

Vor $2^1/_2$ Jahren Polydypsie, Polyphagie, Polyurie, Abnahme an Körpergewicht. Im Juli 1908 angeblich $7^1/_2$ pCt. Zucker. Neuritische Schmerzen. Gesicht stark gerötet, Patellarreflexe fehlen.

Beim Eintritt bei einer Kost mit reichlich Kohlehydraten 6—$7^1/_2$ g Azeton pro die und nicht unbeträchtliche Differenzen der Polarisation und Reduktion. Zuckerausscheidung um 200 g. N-Retention.

29. 1. 1910. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls	vorübergehend	von 78— 82	keine subjektiven Erscheinungen.
Blutdruck		von 115—120	

Tags vorher 5400 ccm Harn, Pol. 3,06, Red. 3,57, Azeton 6,49.

		p. St.	D pCt. pol.	D pCt. red.	D. g pol.	D. g red.	D p. St.
6— $8^3/_4$ Uhr	260 ccm	94 ccm	2,97	3,57	7,72	9,3	3,4
$8^3/_4$—$10^1/_4$ „	180 „	120 „	3,53	4,07	6,35	7,32	5,0
$10^1/_4$—$11^3/_4$ „	150 „	100 „	—	3,39	—	4,7	3,1

Ist auch durch längere Zeit fortgesetzte Gemüse- und Haferkuren nur vorübergehend zu entzuckern. Azeton geht bis auf 1,7 g herunter. Später trotz starker Einschränkung von Kohlehydraten und Eiweiss wieder reichlich D, starker Anstieg des Azetons.

Vom 10. 3. an 150 g Fisch, 2 Eier, Gemüse.

10. 3.	14,7 D	
11. 3.	11,6 D	
12. 3.	11,6 D	
13. 3.	28,0 D	3 × 2 Thyreoidintabletten
14. 3.	15,1 D	3 × 2 „
15. 3.	33,6 D	3 × 2 „
16. 3.	22,4 D	
17. 3.	11,4 D	

Während der Thyreoidinzufuhr Kopfschmerzen, Puls steigt an. Bekommt von Mai 1910 ab gemischte Kost; zeitweise Gemüsetage, die nicht gut vertragen werden. Reichlich Natriumbikarbonat (meist 30 g pro die), Azeton zwischen 5—7 g täglich.

6. 5. Pilokarpin 0,01, starke Schweisse und Salivation.

7. 6.	Pituitrin 2 ccm	110	45	82	65
24. 6.	„ 2 „	100	114	135	112
	Spez. Gewicht	1025		1023	
	D	3,0		2,2	

24.—26. 6. 0,01 Pilokarpin täglich per os, dann 0,001 Adrenalin subkutan, schwitzt, Herzklopfen, Gesicht rot.

Menge	184	120	170	200 g
D	2,7	1,8	3,8	4,4 g

Loewische Reaktion positiv.

6. 9. 1910. 9 Uhr. 0,01 Pilokarpin subkutan. Schweiss, Speichelfluss.

		pol.	red.
8— 9 Uhr	145 ccm	1,59	1,88 g D
9—10 „	135 „	0,81	1,21 g D
10—11 „	110 „	0,22	0,70 g D

Bleibt nüchtern bis 11 Uhr.

Fall XI. P. J., 48 Jahre. Adipositas (endogen), Cholelithiasis. März 1910. Mehrere Anfälle von Cholelithiasis, 89 kg. Beim Eintritt Glykosurie. Bei 100 g Brot zuckerfrei.

Nach Belastung (Frühstück: 2 Semmel, 4 Stück Zucker) 2,28 Zucker. Trotz einer Kost, die nicht mehr als 1200 Kalorien enthält, durch 2 Wochen kein Körpergewichtsverlust. Sella turcica im Röntgenbild normal. Pirquet positiv.

31. 3. 7900 Leukozyten, davon: 60,2 Neutrophile, 13,3 Gr. Mononukleäre und 26,3 Lymphozyten.



1. 4.	Neutrophile	48,2	7. 4.	Neutrophile	53
	Gr. Mononukleäre	12,1		Gr. Mononukleäre	23
	Lymphozyten	39,4		Lymphozyten	25
	Eosinophile	0,3		Eosinophile	0

9.—12. 4. Thyreoidinversuch. Bei strenger Kost + 100 Brot.

		Vorher	Nachher	
Puls		68	102	
Körpergewicht		89,5	89,5	
Mehrmals Blutdruck		90	140	(später 145, nach
Halsumfang		44	44	8 Tagen 120).
Tremor		0	0	
Herzklopfen		0	0	
Chvostek		0	0	
Eiweiss		0	0	
Leukozyten	Neutrophile	53	44	(ziehende Schmerzen in
	Mononukleäre	23	53	den Extremitäten).
	Lymphozyten	25		
	Eosinophile	0	0	

Harn vorher zuckerfrei. Vom 9.—12. Trousseau deutlich positiv, nachher kohlehydratfreie Kost, doch dauert Zuckerausscheidung an bis 18. 4.

Adrenalin 0,0005 am 29. 4., Zucker 1,5.

2. 5. Neutrophile 53 pCt., Gr. Mononukleäre 17 pCt., Lymphozyten 29 pCt., Eosinophile 1 pCt.

6. 5. Pilokarpin negativ, nach mehreren Tagen 0,001 Adrenalin subkutan, Zucker 5,0.

Fall XII. R. J., 9 Jahre. Diabetes mellitus. Eintritt 8. 4. 1910. Vor 4 Wochen Varizellen, seither Polydypsie, Polyurie und Glykosurie, Abmagerung.

Bei 200 Semmel, 600 Milch, 250 Obst ca. 170 g D und 2,9 g Azeton.

Bei 100 Semmel, 100 Rahm, 1 Orange sinkt der Zucker bis 21. 4. auf 54 g. Dann strenge Kost und eine Orange, wird rasch zuckerfrei, auch Azeton verschwindet.

27. 4. 3 × 2 Thyreoidintabletten durch 3 Tage, am 2. Tage erscheint Zucker (4,4 g) und steigt nach Aussetzen des Thyreoidins bis 9 g an, erst nach 7 Tagen wieder zuckerfrei.

27. 4. Thyreoidinversuch 3 × 2 Tabletten.

		Vorher	Nachher
Puls		85	99
Körpergewicht		23,5	23
Blutdruck		75	90
Zucker		0	siehe oben
Herzklopfen		0	0
Chvostek		0	0
Leukozyten	Neutrophile	50	34
	Mononukleäre	44,7	66!
	Eosinophile	4,3	0

4. 5. Leukozyten: Neutrophile $51^1/_2$ pCt., Mononukleäre 43 pCt., Eosinophile $4^1/_2$ pCt., Markzellen 1 pCt., während zweier Haferkuren nur Spuren von Zucker, später 100 Rahm, 200 Obst, bleibt zuckerfrei, später 200 Rahm, 200 Obst, 1 Luftbrot — zuckerfrei.

6. 5. Pilokarpin 0,01, Speichelfluss gering, schwitzt.

16. 6. 2 ccm, 31, 40, 30, 20.

Adrenalin 0,001 subk., kein Zucker, keine Diurese.

27. 6. Atropin 2 × 0,001 per os täglich während 3 Tagen, dann 0,001 Adrenalin subk. Harn: D stark positiv. Keine starke Wirkung auf Puls, geringe Blässe.



26. bis inkl. 29. 7. 2. Thyreoidinversuch (täglich 2 × 3 Tabl.), Puls von 80 sehr rasch auf 110, später 120.

	26. 7.	27. 7.	28. 7.	29. 7.	30. 7.	31. 7.	1. 8.	2. 8.	3. 8.	4. 8.
Puls	80	105	110	120	120	100	100	105	90	80
Blutdruck . .	80	80	90	94	95	100	103	85	90	80

Der Blutdruck wurde morgens im Bette gemessen. Am 27. 7. leichte Kopfschmerzen.

Am 30. 7. 0,001 Adrenalin subk., Vorperiode 30 ccm Harn, D negativ, Adrenalinperiode 80 ccm Harn, D = 0,9 pCt. = 0,72 g, nachher kein Zucker mehr.

Fall XIII. R. D., 26 Jahre. Diabetes mellitus levis, Mai 1909.

Um 8 Uhr 0,001 Adrenalin subk.

	D	Azeton
Vor der Injektion	0	+
8—$9^1/_2$ Uhr	0	+
$9^1/_2$—11 Uhr	0,21	+

Fall XIV. M. J., 27 Jahre. Diabetes mellitus, Juni 1909. Seit 10 Jahren Diabetes gravis, Exitus im Koma.

4. 6. 09. 0,001 Adrenalin subk.

Puls allmählich von 54 auf 60
Blutdruck allmählich von 85 auf 110 } Abklingen nach einer halben Stunde.

Zucker pro Stunde:

	Harn	D
von $5^1/_2$—$7^1/_2$ = 125 ccm	62	1,56 g (titr.)
„ $7^1/_2$—$9^1/_2$ = 210 ccm	105	6,2 g (titr.)
„ $9^1/_2$—$11^1/_2$ = 125 ccm	62	3,6 g (titr.)

Bei strenger Kost vorher durchschnittlich 45 g D und 3 g Azeton. 0,01 Pilokarpin, starker Schweiss und Salivation.

Fall XV. H. L., 32jähr. Schuhmacher. Diabetes mellitus, eingetreten 5. 7. 09.

August 1908 psychisches Trauma, im Mai Polydypsie (10 Liter), Trockenheit im Munde, Gingivitis, Glykosurie.

Juni 1909 Kur in Karlsbad, Unfall, nachher 7 pCt. Zucker; jetzt 3,6 pCt. bei 1240 ccm Harn. Leichte Struma bes. links, leichte Arteriosklerose, Blutdruck 115 (R. R.), Harnmengen 1500—2000.

10. 7. 09. 0,001 Adrenalin subk.

Puls: Abfall von 88 auf 60 (10 Min.) mit starker Arrhythmie, dann Anstieg auf 120 (30 Min.), mit Arrhythmie, Herzklopfen.

Blutdruck: von 105 allmählich auf 158; langsamer Abfall.

Zucker: nicht untersucht.

Fall XVI. P. J., 28 Jahre. Diabetes mellitus. Eintritt 2. 5. 09. Seit Herbst 1908 Abnahme der Potenz; sehr starke Polydypsie, Polyurie, Polyphagie, Abmagerung, trank damals sehr viel Bier, hat immer sehr viel Kohlehydrate genommen. Starke Rötung des Gesichtes, Patellarsehnenreflexe fehlen.

Bei Probekost (75 g Brot, ca. 18 g N) in den ersten 5 Tagen durchschnittlich 150 g D und 12 g N, dann bei gleicher Kost allmähliches Absinken auf 70 g, Azeton anfangs 0,5 g, steigt auf über 1 g. Differenz zwischen Polarisation und Reduktion anfangs sehr klein, nimmt allmählich zu, bis auf 30—40 g.

Vom 12. bis inkl. 14. strenge Kost. Zucker sinkt nur auf 53 g, dann Gemüsetage, mit und ohne Fett. Der Zucker sinkt bis zum 21. auf 16,8 g, N von diesem Tage 8,64 g.



Später bei strenger Kost nur noch Spuren von Zucker und Azeton. Nachher strenge Kost mit Fleisch und Eiern; dabei steigt D bis 80 g an, Azeton bis ca. 4 g.

22. 5. 09. 0,001 Adrenalin subkutan (8 Uhr).

Puls: kein Anstieg (80).

Blutdruck: vorübergehend von 110 auf 140. Subj. keine Beschwerden.

	pro Stunde Zucker	Red.		p. St.	Azeton.
von 5—7 Uhr 140 ccm	= 70	0,99 pCt.	(1,36 g)	0,68 g	
„ 7—10 „ 110 „	= 37	3,57 „	(3,93 g)	1,31 g	++
„ 10—11 „ 170 „	= 170	1,9 „	(3,23 g)	3,23 g	++

28. 5. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: sehr allmählicher Anstieg von 80 auf 108.

Blutdruck: allmählicher, vorübergehender Anstieg von 110 auf 130. Nach $^3/_4$ Stunden Puls noch 108 — Blutdruck 110.

		p. St.	Pol. pCt.	Pol. g	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St.	Azeton
$^1/_2$5—8	595 ccm	= 113	1,9	7,5	2,0	7,88	2,25 g	+
8—9	140 „	= 140	2,4	3,36	4,3	6,02	6,02 g	++
9—11	430 „	= 215	3,4	14,6	3,6	15,5	7,75 g	++

2. 6. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: } allmählicher Anstieg { von 88 auf 102, kurze Dauer.
Blutdruck: } allmählicher Anstieg { von 108 auf 135, keine subjekt. Beschwerden.

	p. St.	Pol. pCt.	Pol. g	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St.
6—8 Uhr 190 ccm	= 95	—	—	2,95	5,6	2,8 g
8—10 „ 270 „	= 135	1,76	4,75	3,2	8,64	4,32 g
10—11 „ 240 „	= 240	1,87	4,5	2,95	7,08	7,08 g

Dieser Patient zeigt sehr deutlich die diuretische Wirkung, aber erst sehr spät. Nach dem Adrenalinversuch ca. 30 g D täglich; später sinkt D allmählich auf ca. 10 g ab, auch Azeton wird geringer.

Fall XVII. Z. K., 28 Jahre. Diabetes mellitus gravis.

28. 10. 09. 0,001 Adrenalin subkutan $8^1/_2$ Stunden.

	p. St.	Pol. pCt.	Pol. g	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St. g	Azeton
$3^1/_4$— $8^1/_2$ Uhr 290 ccm	= 55	3,4	9,86	3,97	11,5	2,3	+
$8^1/_2$—$10^1/_2$ „ 250 „	= 125	4,8	12,0	5,3	13,3	6,65	++
$10^1/_2$—$12^1/_2$ „ 150 „	= 75	4,6	6,9	4,6	6,9	3,45	++

Nach mehreren Tagen Pilokarpin 0,01 subkutan, starke Schweisse, starke Salivation.

17. 12. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: } ganz allmählich { von 72 auf 100,
Blutdruck: } ganz allmählich { von 115 auf 145.

Keine subjektiven Beschwerden.

	p. St.	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St. g
6—9 Uhr 120 ccm	= 40	0,29	0,35	0,12
9—$10^3/_4$ „ 120 „	= 70	0,99	1,2	0,68
$10^3/_4$—$12^1/_4$ „ 60 „	= 40	0,67	0,4	0,27

In allen 3 Portionen Azeton überall stark +.

Fall XVIII. J. J., 27 Jahre. Diabetes mellitus. Eintritt 7. 6. 09.

Seit 3 Wochen Polyphagie und Polydypsie (6 Liter), Polyurie, Wadenkrämpfe, Neuralgien, Abmagerung; in der Ambulanz wurde D konstatiert. Bei Probekost (75 g



Brot und ca. 20 g N) 139, resp. 149, resp. 143 g D und durchschnittlich 20 g N. Starke Differenz zwischen Polarisation und Reduktion (Pol. durchschnittlich 85), 7 g Azeton pro die. Bei Gemüsekost verringert sich der Zucker auf wenige Gramm, Azeton stark positiv.

16. 6. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: keine Wirkung.

Blutdruck: ganz alllmählicher Anstieg von 100 auf 125; nach $^1/_2$ Stunde noch immer 120. Keine subjektiven Beschwerden.

		p. St.	Pol. pCt.	Pol. g	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St. g
$5-7^1/_4$ Uhr	30 ccm	= 13,8	—	—	0,9	0,3	0,12
$7^1/_4-8^3/_4$ „	700 „	= 470,0	--	—	0,95	6,7	4,5
$8^3/_4-10^1/_4$ „	470 „	= 314,0	0,8	3,75	1,6	7,5	5,0

Es besteht noch grosse Eiweissempfindlichkeit. Nachher 3 Hafertage. Zucker durchschnittlich 30 g, Azeton verschwindet: nachher Gemüse, wird sofort zuckerfrei. Durch allmähliche Zulage von Fleisch und Eiern bleibt zuckerfrei, dann 3 Tage Hafer, Zucker steigt auf 43 g, dann Gemüse, wird zuckerfrei. Später tritt wieder D auf, welcher bei fortgesetzter Gemüsekost wieder verschwindet. Allmähliche Zulage von Fleisch, dann Eier, nur Spuren von Zucker.

22. 6. 09. 1,3 ccm Pituitrinum infundibulare.

$5-7^1/_2$ Uhr 290 ccm = 116 ccm
$7^1/_2-9$ „ 305 „ = 233 „
$9-10^1/_2$ „ 155 „ = 103 „
} kein Zucker.

Austritt am 23. 6. 09. Wiedereintritt am 5. 10. 09.

5. 10. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

		p. St.	Zucker	Azeton
$6-8^1/_2$ Uhr	220 ccm	= 88	0	0
$8^1/_2-10^1/_4$ „	520 „	= 300	0	0
$10^1/_4-11^3/_4$ „	150 „	= 100	0	0

Auch später kein Zucker.

6. 10. 200 g Brot — 11,9 Zucker.

7. 10. Gemüse — wird zuckerfrei. Beim Austritt am

16. 10. 150 g Fleisch und 2 Eier — zuckerfrei. Während des ersten Spitalaufenthaltes Gewichtszunahme um 9 kg.

Fall XIX. M. Ch., 19 Jahre. Diabetes mellitus gravis, Lithiasis pancreatis, eingetreten 27. 11. 09.

Seit 3 Monaten Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydypsie (6—7 Liter), vor 6 Wochen 5,8 pCt. D; weitere Körpergewichtsabnahme, Dermographie, Loewi sche Reaktion = 0.

30. 11. 09. Adrenalinversuch.

Vorher bei Probekost reichlich Zuckerausscheidung.

30. 11. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: von 76 allmählicher Abfall auf 66, Arrhythmie, leichtes Herzklopfen.

Blutdruck: von 95 allmählicher Anstieg auf 125 (8 Minuten), dann allmählicher Abfall.

		p. St.	Pol. pCt.	Pol. g	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St. g	Azeton g
$5^3/_4-8^3/_4$ Uhr	250 ccm	= 83	1,03	2,58	1,25	3,13	1,04	0,024
$8^3/_4-10^1/_4$ „	120 „	= 80	2,33	2,8	3,45	4,14	2,8	0,05
$10^1/_4-11^3/_4$ „	120 „	= 80	1,75	2,1	2,56	3,07	2,05	—

Ist auch durch langdauernde Gemüse- und Haferkur nur für wenige Tage zu entzuckern, doch lässt sich die Azetonausscheidung und die Differenz zwischen Polarisation und Reduktion auf sehr geringe Werte herabdrücken,



Am 6. 2. 10 unter Kolikschmerzen plötzlich typische Pankreasstühle von geradezu enormem Volumen.

Am 11. 2. Pilokarpin 0,01, starke Schweisse, Speichelfluss, Loewische Reaktion = 0, intensiv hyperästhetische Zone, die von den Lendenwirbeln gürtelförmig nach vorne verläuft. In den folgenden Tagen rasche Besserung, doch behalten die Stühle noch Fettglanz und enthalten reichlich quergestreifte Muskelfasern. Azeton trotz gemischter Kost reichlich (ca. 4 g). Unter Pankreatin Renania (vom 2. 3. 1910 an) weitere Besserung der Stühle. Vom 12. 3. bis inkl. 16. 3. bei gemischter Kost durchschnittlich 180 g D.

Vom 17. bis inkl. 22. 3. 3 × 2 Thyreoidintabletten. D-Ausscheidung steigt nicht wesentlich an. Beim Austritt Stühle von annähernd normaler Beschaffenheit.

Mai 1910 in Karlsbad.

Die Stühle sind jetzt (ohne Pankreatin) von normalem Volumen und normaler Konsistenz. Mikroskopisch allerdings noch reichlich quergestreifte Muskelfasern, aber nur sehr wenig Fett.

23. 6. Pituitrinversuch, 2 ccm.

Harnmenge	252	338
Spez. Gew.	130	127
Zucker	28,0	13,9

25. 6. Pilokarpin 0,01. Starke Schweisse, starke Salivation. Löwische Reaktion pos.

17. 8. um 8 Uhr 0,01 Pilokarpin subkutan. Schweisse, Speichelfluss.

	pol.	titr.	Azeton
6— 8 Uhr 200 ccm	9,2 g	10,4 g	+++
8—10 „ 175 „	7,9 g	8,6 g	++±

Blieb bis 10 Uhr nüchtern.

Fall XX. K. J., 36 Jahre. Ischias links. April 1909.

30. 4. 1 mg Adrenalin subkutan.

Puls: in 2 Min. von 96 auf 114
Blutdruck in 2 Min. von 130 auf 165 } klingen in 10 Min. ab.

Zucker = 4,4 g. Kopfschmerzen, Herzklopfen.

6. 5. 1 mg Adrenalin subkutan.

Puls: in 5 Min von 84 auf 87
Blutdruck: in 5 Min. von 110 auf 120 } Rasches Abklingen, keine subjektiven Beschwerden.

Zucker = 5,5 g.

Alimentäre Glykosurie negativ.

Fall XXI. P. J., 34 Jahre. Typische multiple Sklerose. Januar 1909.

24. 1. 09. Injektion von 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls:
Blutdruck: } allmählicher Anstieg { von 80 auf 104, langsames Abklingen,
von 110 auf 155, auch nach $^3/_4$ Stunden noch leicht erhöht. Herzklopfen, verstärkte Herzaktion. D positiv.

Fall XXII. R. A., 44 Jahre. Syringomyelie. April 1909.

0,001 Adrenalin subkutan.

Puls kein Anstieg.

Blutdruck von 120 auf 135.

Zucker positiv.

Fall XXIII. W. L., 38 Jahre. Tabes dorsalis. Januar 1909.

1. 3. 1909. 0,001 Adrenalin.

Puls } ganz allmählicher Anstieg von 102 auf 136.
Blutdruck } „ „ „ „ 110 „ 165.

Nach 25 Min. noch nicht völlig abgeklungen.

Zucker 1,68 g.



Fall XXIV. R. G., 36 Jahre. Myotonia congenita.

26. 4. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls	allmählicher Anstieg	von 72 auf 80.
Blutdruck		„ 95 „ 125.

Allmähliches Absinken. Nach $^3/_4$ Stunden noch leicht erhöht. Subjektiv keine Beschwerden. Zucker stark positiv.

Fall XXV. O. M., 19 Jahre. Morbus Banti.

13. 5. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls	allmählicher Anstieg	von 120 auf 162.
Blutdruck		„ 75 „ 105.

Starke subjektive Beschwerden. Herzklopfen, Rückenstechen, die $^3/_4$ Stunden anhalten. Puls arrhythmisch, celer. Nach 1 Stunde noch nicht völlig abgeklungen. Zucker = 0.

Fall XXVI. L. M., 26 Jahre. Erythema multiforme.

12. 6. 1 mg Adrenalin subkutan.

Puls	rascher Anstieg	von 82 auf 102, später 108.
Blutdruck		„ 100 „ 125.

Langsames Abklingen; nach $^3/_4$ Stunden noch leicht erhöht. Herzklopfen, Zittern. Zucker = 0.

Fall XXVII. L. K., 42 Jahre. Ca post ulcus. Januar 1909.

0,001 Adrenalin.

Puls	allmählicher Anstieg	von 96 auf 120	nach 20 Min. noch nicht abgeklungen.
Blutdruck		„ 85 „ 100	

Zucker = 0.

Fall XXVIII. S. W., 38 Jahre. Multiple Bronchiektasien, Bronchitis et Bronchiolitis gravis. Leichte Temperatursteigerungen.

21. 9. 1909. 0,0005 Adrenalin subkutan.

Puls: ziemlich rasch von 84 auf 112; leichte Arrhythmie.

Blutdruck: allmählich von 90 auf 130. Nach 24 Stunden Blutdruck noch 115.

Zucker = 0.

Fall XXIX. J. J., 25 Jahre. Typische myelogene Leukämie.

26. 4. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls	allmähliches Ansteigen	von 114 auf 128	allmähliches Abklingen.
Blutdruck		„ 115 „ 130	

Keine subjektiven Beschwerden. Zucker negativ.

Fall XXX. 48 Jahre. Mai 1910. Tabes dorsalis.

Schwere gastrische Krisen, während der Krisen enorme Hypersekretion und Hyperazidität.

1. 6. (anfallsfreie Zeit) Pituitrin 2 ccm.

Harnmenge 32, 112.

22. 6. Adrenalin 0,001 (im Anfall). D = 0. Keine subjektive Erscheinungen.

25. 6. Adrenalin 0,001. Keine Zuckerausscheidung.

Fall XXXI. H. F., 25 Jahre. Ankylostoma duodenale.

Starke Hypereosinophilie.

13. 9. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan. 11 Uhr (hat vorher Santonin bekommen).

Puls: rascher Anstieg (2 Min.) von 72 auf 100, dann rascher Abfall.

Blutdruck: enormer Anstieg von 105 auf über 160.

Herzklopfen, Atemnot, starke Arrhythmie.

11—1 Uhr 600 ccm Harn } kein Zucker.
1—3 „ 200 ccm „ }

20. 9. 1909. 0,01 Pilokarpin, geringer Schweiss (Puls von 72 auf 105).

Fall XXXII. B. A., 43 Jahre. Schriftsetzer. Diabetes mellitus. Sept. 1909. Nervös belastet, Obstipation. Seit Herbst 1905 Diabetes. Chronischer Saturnismus. Im Harn Spur Albumen.

Vorher bei Probekost (75,0 Brot) ca. 150,0 Zucker. Reichlich Azeton.

15. 9. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan. $8^1/_2$ Uhr.

Puls: zuerst leichter Anstieg von 64 auf 80, dann Verlangsamung bis 54 (10 Min.).

Blutdruck: von 120 auf über 180 (6 Min.), dann rascher Abfall auf 120 (17 Min.). Uebelkeit, heftige Kopfschmerzen.

Im Harn des Vortrages bis unmittelbar vor Beginn des Versuches:

		p. St.	Pol. pCt.	Pol. g	Red. pCt.	Red. g	Red. p. St. g
6 —$8^1/_2$ Uhr	130 ccm	52 ccm	4	5,2	4,3	5,6	2,24
$8^1/_2$—10 „	80 „	52 „	2,97	2,4	3,6	2,9	2
10 —12 „	250 „	125 „	1,98	4,9	2,3	5,75	2,88

Fall XXXIII. R. F., 18 Jahre, Schneider. Tetanie (akute). März 1909. Seit 2 Jahren in den Wintermonaten Chvostek, Trousseau, Erb positiv.

0,001 Adrenalin.

Puls } plötzlicher Anstieg { von 90 auf 114.
Blutdruck } in 2 Minuten . . . { „ 120 „ 170.

Allmähliches Abklingen; nach 30 Min. noch leicht erhöht.

Zucker = 0; kein Eiweiss.

Blässe des Gesichts, Herzaktion verstärkt, Krämpfe in den oberen und unteren Extremitäten.

Fall XXXIV. H. J., $16^1/_2$ Jahre, Schneider. Tetanie (akute). März 1909. Vor drei Wochen Krampf der rechten Hand, nach einigen Tagen auch im Unterarm, später im linken Arme und Gesichte mehrere Stunden täglich; auch Kältegefühl im rechten Arme.

Chvostek, Trousseau, Erb positiv.

4. 3. 0,001 Adrenalin.

Puls } in 2 Min. Anstieg { von 72 auf 92.
Blutdruck } { „ 110 „ 155.

Fällt im Verlaufe von 5 Min. ziemlich stark ab, ist aber nach 27 Min. noch nicht abgeklungen.

Extrasystolen, Glottisspasmus, Chvostek verstärkt, Spasmus der Brustmuskeln, hochgradige Blässe.

Zucker = 0.

21. 4. gebessert entlassen.

Fall XXXV. M. J., 17 Jahre, Schneider. Tetania acuta, 27. 2. 1909.

Seit 2 Monaten Krämpfe in Armen und Gesicht; Kälte wirkte ungünstig; später auch in den unteren Extremitäten; oft 5 Krämpfe täglich.

Chvostek, Trousseau, Hoffmann positiv, Galvanische Uebererregbarkeit.

Fazialis KSZ 0,6 Ram. zygomaticus KSZ 0,7
ASZ 1 ASZ 0,7
N. ulnaris . . . . KSZ 0,8
ASZ 0,8

15. 2. 0,001 Adrenalin. Puls sofort von 84 auf 120. Bedeutende Verstärkung der Herzaktion, deutlich sichtbare Pulsation der Karotiden, Blässe des Gesichtes, Parästhesien, Chvostek +++, kein Zucker.



22. 2. 0,001 Adrenalin.

Puls } in wenigen Sekunden { von 76 auf 120.
Blutdruck } in wenigen Sekunden { „ 100 „ 180.

Rascher Abfall, hochgradige Blässe der Haut, des Gesichtes und des ganzen Körpers, typischer Anfall von Tetanie (Beine, Arme, Masseter, Zwerchfell), Dyspnoe, Parästhesien. Kein Zucker.

27. 2. Anfall von Herzklopfen.

16. 3. 0,001 Alt-Tuberkulin Koch, ohne Einfluss.

4. 3. Herzklopfen, hochgradige galvanische Uebererregbarkeit (Ulnaris KSZ 0,2, ASZ u. AOZ 0,6, KOZ 2, KSTe 2,4).

27. 3. Gebessert entlassen.

Fall XXXVI. P. M., 28 Jahre. Tetanie (abklingend). Seit 3 Jahren Tetanie im Winter, im Sommer nur Parästhesien. Jetzt Trousseau positiv, Hoffmann positiv. KSZ 0,2, ASZ u. AOZ 0,4, KSTe 0,8, ASTe 0,8, Chvostek II positiv; seit 4 Tagen keine Krämpfe mehr, gelegentlich Parästhesien.

10. 3. 1909. 0,001 Adrenalin subk.

Puls: } Rascher Anstieg { von 84 auf 120 } 4—5 Min.
Blutdruck: } Rascher Anstieg { „ 110—115 „ 145 } 4—5 Min.

Parästhesien im ganzen Körper, Chvostek I positiv, Krampf in der rechten Hand und im linken Fuss, Blässe des Gesichtes.

Fall XXXVII. P. A., 20 Jahre, Schuhmacher. Tetanie (abklingend) Mai 1909. Vor 3 Jahren im Frühjahr Tetanie. Damals täglich 2—3 typische Krämpfe mit Parästhesien und Schmerzen. Vor 4 Wochen Parästhesien in den Armen, später in den Beinen; ganz leichte Krämpfe in den Armen. Jetzt nur noch Chvostek schwach positiv.

24. 5. 09. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: Zuerst Verlangsamung von 96 auf 86, dann ganz allmählicher Anstieg auf 112.

Blutdruck: Ganz allmählicher Anstieg von 100 auf 110.

Sehr geringe subjektive Beschwerden. Chvostek nicht deutlicher. Keine deutliche Blässe der Haut. Im Harn 1,65 Zucker.

21. 6. 09. Auf 1 ccm Pituitrin von 100 auf 145.

Fall XXXVIII. S. F., 19 Jahre, Schuhmacher, Tetanie (abklingend) Mai 1909. Vor 8 Tagen Krampf in der rechten Hand, der sich mehrmals im Tage wiederholte. Keine Parästhesien, keine Schmerzen. Seither keinen Krampf mehr. Jetzt nur Chvostek.

25. 5. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls: Rasch von 64 auf 80. Rascher Abfall.

Blutdruck langsam von 95 auf 140 (9 Minuten). Langsamer Abfall. Im Harn 1,18 g Zucker.

Keine subjektiven Beschwerden, keine wesentliche Blässe der Haut.

Fall XXXIX. K. J., 20 Jahre, Asthma bronchiale und Tetanie. Eintritt 10. 9. 1909.

Als Kind Rachitis und Ekzem. Schon seit der Kindheit im Winter oft Katarrhe mit Atemnot. Seit 15 Jahren typische asthmatische Anfälle. Die Anfälle werden durch Adrenalin prompt kupiert. Im Sputum (sehr zähe, glasig) zeitweise Asthmakristalle, spärliche Spiralen, massenhaft eosinophile Zellen. Im Blut durchschnittlich 10 pCt. Eosinophile. Jetzt wieder Verschlimmerung. Im Juli d. J. tetanische Krämpfe. Chvostek, Erb, Trousseau positiv.

18. 9. 1909. 0,001 Adrenalin subkutan.



Puls bleibt zuerst auf 72 (7 Min.), dann durch 12 Min. Abfall auf 60; leichte Arrhythmie.

Blutdruck: Von 85 rascher Anstieg (2 Min.) auf 120, dann auf 150 (weitere 5 Min.), dann allmählicher Abfall; nach 1/2 Stunde noch 115. Keine Beschwerden. Wesentliche subjektive Besserung. Rasselgeräusche über den Lungen verschwinden. Eosinophile im Blute und Sputum nach 1 Stunde hochgradig vermindert.

Im Harn kein Zucker, keine Diurese.

Wiedereintritt am 3. 7. 1910. Müdigkeit, chronische Atembeschwerden, kein akuter Anfall von Asthma in den letzten Monaten. Sputum eitrig, nur wenige schleimige Stellen. In demselben keine Spiralen, keine Asthmakristalle, Eosinophile im Blute 6 pCt.

Chvostek deutlich positiv, aber keine Krämpfe, kein Trousseau, kein Erb, kein Hoffmann.

6. 7. 1910. 0,001 Adrenalin subkutan um 10 Uhr 51 Min.

Puls steigt von 54 in kurzer Zeit auf 72, hält sich dann um 60.

Blutdruck: Keine wesentliche Aenderung.

Leichte Kopfschmerzen, Zittern, starkes Kältegefühl.

8—10	80 ccm	Zucker	0
10—11	50 „	„	0
11—12	130 „	„	0
12— 1	130 „	„	Pol. 1,3 pCt. = 1,69 g.

8. 7. Pituitrinversuch. 2 ccm Harnmengen 75—30—70—50.

12. 7. 9 Uhr 15 Min. 1 ccm Pilokarpin 0,01 g, nach 15 Min. starker Schweiss und Harndrang. Puls 80, Blutdruck 70.

9 Uhr 45 Min. 0,001 Adrenalin, Puls, Blutdruck unverändert, Schweiss vermindert, keine Diurese.

25. 7. 0,001 Adrenalin subkutan.

	Puls	Blutdruck	Harn von	D.	Red.
			6— 8	0	
	88	90	8—10	„ +	(0,45 pCt in 140 ccm)
2 Std. post Inj.	82	100	10—12	„ 0	
3 „ „ „	89	90			

3. 8. 0,01 Pilokarpin. Starker Schweiss und Speichelfluss. Nach 1/2 Stunde 0,001 Adrenalin, im Harn kein D.

5. 8. Alimentäre Glykosurie negativ.

7. 8. 0,001 Adrenalin. Trommer positiv.

Fall XL. K. J., 17 Jahre, Lederarbeiter. Tetanie, Myxödem (Insuffisance pluriglandulaire), Epilepsie. Eintritt Januar 1910. Ob als Kind Tetanie, nicht eruierbar.

Beginn März 1909 mit Krämpfen und Parästhesien in den unteren und oberen Extremitäten. 3—4 Anfälle täglich seit März. Seit 2 Monaten typische epileptische Anfälle. Mattigkeit, Schwäche. Hat nie geschlechtlich verkehrt; nie Erektionen, nie Pollutionen, nie Libido. Haut blass, trocken. Gesicht leicht myxödematös. Bart- und Achselhaare fehlen vollkommen. Schamhaare sehr spärlich. Leichte Verbreiterung des Herzschattens. Femininer Typus. Fingernägel gekrümmt mit queren Rippen, Dermographie. Tetaniezähne. Genitalien sehr klein. Chvostek, Trousseau, Erb und Hoffmann positiv. Röntgenuntersuchung: Sella turcica normal.

22. 1. Blutdruck 65, nach 3 Tagen 90—100.

23. 1. 1910. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls steigt an.

Blutdruck nicht messbar wegen sehr verstärktem Trousseau. Chvostek verstärkt. Zucker = 0.



Täglich 3—4 typische tetanische Anfälle.

24. 1. 200 g Dextrose nüchtern. Keine Glykosurie.

25. 1. Prüfung der elektrischen Erregbarkeit.

Facialis	K. S. Z.	1,0
	K. Oe. Z.	2,8
	A. S. Z.	0,8
	K. S. Te	3,4
	A. Oe. Z.	1,2

Erythroz. 4550000, Leukoz. 7000, Hämogl. 76 pCt., Neutrophile 54, Mononukl. 11,25 pCt., Eosinophile 3,3, Mastzellen 1.

Pirquetsche Reaktion negativ.

Vom 1. 2. an täglich 3 mal Thyreoidintabletten.

3. 2. Morgens typischer tetanischer Anfall. Zuerst linke obere, dann rechte obere Extremität, dann beide unteren, dann Uebergang in einen typischen epileptischen Anfall. Zuerst Anstieg des Körpergewichtes von 53,2 auf 56. In den ersten 3 Wochen der Thyreoidinmedikation leichter Abfall auf 54,8, dann weiterer Anstieg auf 58 kg.

16. 2. Myxödematöse Schwellungen zum Teil verschwunden. Chvostek schwächer.

24. 2. Epileptischer Anfall.

3. 3. Alimentäre Glykosurie (100 g) negativ.

8. 3. Nägel im proximalen Abschnitt weniger gerifft.

16. 3. Patient viel lebhafter. Keine tetanischen Anfälle mehr. Adrenalin 0,001. Kein deutlicher Einfluss auf Puls und Blutdruck.

5. 4. Bisher noch immer 3 Thyreoidintabletten täglich.

6. bis 9. 4. 3 × 3 Tabletten täglich.

		Vorher	Nachher
Trousseau		0	0
Chvostek		Spur	Spur
Halsumfang		37	37
Blutdruck		108	98
Herzklopfen		0	0
Tremor		0	0
Leukozyten	Gesamtzahl	7400	7600
	Neutrophile	81,5	83
	Lymphozyten	14,0	13
	Gr. Mononukleäre	2,5	3,5
	Eosinophile	2	0,5
Alimentäre Glykosurie		0	0

Keine Kopfschmerzen.

Fall XLI. K., 19 Jahre. Tumor in regione hypophyseos. März 1910.

Sept. 1909 wurde die rechte Gesichtshälfte mehrmals gefühllos: dabei Parästhesien, Schwindel.

Dezember 1909. Rasche Abnahme der Sehkraft links.

Januar 1910. Erblindung des rechten Auges. Ob Hemianopsie damals bestanden hat, lässt sich nicht mehr eruieren. Jetzt völlige Erblindung; Kopfschmerzen; Schwindelanfälle.

Röntgenuntersuchung: Der Boden der mittleren Schädelgrube ist derartig destruiert, dass die Konturen der Sella turcica nicht mehr zu erkennen sind. Die erweiterten Venenfurchen sprechen für allgemein erhöhten Gehirndruck. Beiderseitige neuritische Atrophie nach Papillitis. Die otologische Untersuchung ergibt, dass die Verbindungen des rechten Nervus vestibularis mit dem Cerebellum gestört sind (Doz. Bárány). Leichte Protrusio bulborum (angeblich schon seit Kindheit).

8. 3. Adrenalin subk. 0,0005. Kein Zucker, später alimentäre Glykosurie = 0.
Thyreoidinversuch 8. bis 11. 4.

		Vorher	Nachher
Puls		90	125
Blutdruck		75	75
Körpergewicht		55,7	56
Tremor		deutlich	deutlich
Herzklopfen		0	0
Chvostek		0	0
Alimentäre Glykosurie		0	0
Leukozyten	Neutrophile	60	70
	Lymphozyten	25	14
	Gr. Mononukleäre	11,6	14
	Eosinophile	3,3	2

Fall XLII. A. S., 47 Jahre. Typische Akromegalie, Myxödem. Eintritt April 1910.

Mit 15 Jahren erste Menstruation, mit 21 Jahren Geburt eines normalen Kindes. Seither keine Menstruation mehr. Beginn der akromegalischen Veränderung 1889. Kopfschmerzen, Schwindel, rauhe Sprache. Typische Veränderung des Gesichts, des Kiefers, der oberen und unteren Extremitäten, Obstipation, Herzklopfen, Auseinanderrücken der Zähne. Ophthalmologischer Befund normal. Entwicklung einer Struma, die allmählich zurückgeht. Vorübergehend Chvostek positiv. Bisweilen Trousseau auch auslösbar (Dezember 1908). Elektrische Erregbarkeit nicht deutlich erhöht.

Januar 1909. Hämoglobin 10,2, Erythrozyten 4700000, Neutrophile 60 pCt., Lymphozyten 26,6, Gr. Mononukleäre 11,7, Eosinophile 1,7, Leukozyten 2880.

Alimentäre Glykosurie negativ.

Röntgenuntersuchung: Sella turcica unregelmässig erweitert, von anscheinend hyperostotischen Processus clinoidei eingeschlossen.

Gynäkologischer Befund: Plattes Becken mit geringen osteomalazischen Veränderungen, häufig Herzklopfen und Diarrhöen. Pigmentationen an Gesicht, Händen und Hals.

Blutbefund vom 9. 11. 1909: Leukozyten 6100, Neutrophile 73,5, Gr. Mononukleäre 4,5, Lymphozyten 21, Eosinophile 1, Chvostek negativ (Fieber wegen Bronchitis).

Adrenalin 0,001 subkutan: kein Zucker.

Thyreoidinversuch.

		Vorher	Nachher
Halsumfang		40	40
Herzklopfen		0	+
Tremor		0	0
Chvostek		0	0
Leukozyten	Neutrophile	71,3	84
	Mononukleäre	26,1	12
	Eosinophile	2,6	4
Alimentäre Glykosurie		0	0
Körpergewicht		bleibt gleich	
Temperatur		" "	

Fall XLIII. T. E., 33 Jahre. Akromegalie. Diabetes levis. Nov. 1909.

Mit 19 Jahren Lues, zweimal Abortus, Perioden sehr unregelmässig (einmal Ausbleiben durch 17 Monate), Beginn der Akromegalie 1902, Parästhesien, Tieferwerden der Stimme, Stirnkopfschmerz, Schweisse, Obstipation, manchmal Heiss-

hunger, typische akromegalische Veränderungen von Nase, Lippen, Zunge, Hände und Füsse, virile Behaarung, Unterkiefer prognat.

Röntgenbild: Processus clinoidei post. konsumiert, Augenhintergrund normal, aus den Brüsten Kolostrum ausdrückbar.

3. 12. 100 g Traubenzucker: 3,58 D; später Inunktionskur.

8. 12. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls . . } allmählicher Anstieg { von 72 auf 102,
Blutdruck } allmählicher Anstieg { „ 95 „ 115.

Nach 20 Min. Rückkehr zum Normalen. Leichte Kopfschmerzen, Zittern, leichte Arhythmie.

Zucker = 0. Steigerung der Diurese. Bei reichlich kohlehydrathaltiger Kost tritt Zucker im Harn auf.

14. 12. 0,001 Adrenalin subkutan. Puls von 72 auf 96. Blutdruck von 115 auf 125. Leichte Kopfschmerzen, leichte Arhythmie, kein Zucker. Starke Diurese, die den ganzen Tag anhält. In den Tagen vorher ca. 950 ccm, am Versuchstage 2000 ccm.

15. 12. 1 ccm Pituitrinum inf. Starke Diurese, kein Zucker.

16. 12. 100 g Traubenzucker: Zucker stark positiv.

17. 12. 100 g Traubenzucker: Zucker 2,1 g.

21. 12. Nach 0,01 Pilokarpin mässiges Schwitzen und Speichelfluss.

Fall XLIV. W. F., 30 Jahre. Rachitis tarda. März 1910.

Im 3. oder 4. Lebensjahre Rachitis, Tetaniezähne, seit 4 Jahren Schmerzen in Brust und Extremitäten und im Kreuz. Allmähliche Verkrümmung der Wirbelsäule. Obstipation. Abmagerung. Alimentäre Glykosurie negativ.

5. 4. 0,001 Adrenalin subkutan: Puls 69, nach 10 Min. 78, nach 30 Min. 84. Blutdruck 110, nach 10 Min. 150, nach 30 Min. 90. Zucker negativ.

Thyreoidinversuch vom 9. bis 12. 4.

		Vorher	Nachher
Puls		70	94
Körpergewicht		53	53
Blutdruck		110	95
Halsumfang		37	$55^1/_2$
Herzklopfen		0	0
Tremor		0	0
Chvostek		+	+
Alimentäre Glykosurie		0	1,9
Leukozyten	Neutrophile	80	80
	Mononukleäre	19	19
	Eosinophile	1	1

Kopfschmerzen, reissende Schmerzen in den Beinen.

9. 5. 0,01 Pilokarpin subkutan. Schwitzt stark, Speichelfluss.

4. 6. 2 ccm Pituitrin subkutan. Harnmenge von 78 auf 69.

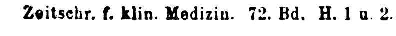
6. 6. 3 ccm Pituitrin subkutan. Harnmenge von 50 auf 75.

Fall XLV. F., 25 Jahre Chronische Hyperazidität. April 1910.

Nikotinabusus, vor 2 Jahren Gastroenterostomie wegen Ulkus. Obstipation.

13. 5. Leukozyten 8160: Neutrophile 50 pCt., Mononukleäre 38 pCt., Lymphozyten 11 pCt., Eosinophile 1 pCt. 0,001 Adrenalin subkutan.

	Vorher	Nach 3 Std.	Nach $4^1/_2$ Std.	Nach 24 Std.
Leukozyten	8000	9000	12500	7800
Neutrophile	60	70	70	66
Gr. Mononukleäre	14,5	16	13	8,5
Lymphozyten	24,5	13	15	25,5
Eosinophile	1	1	2	0





Starkes Zittern, Haut blass, Zucker negativ.
3 Tage hindurch 2 × 0,001 Atropin per os.
Adrenalin 0,001: Fehling positiv.

Fall XLVI. S. J., 20 Jahre. Infantilismus. Hämorrhagische Diathese.

Rachitis in der Jugend, wahrscheinlich Tetanie. Tetaniezähne. Zungenpapillen vergrössert, leichter Rosenkranz, Achsel- und Barthaare fehlen, Crines pubis schwach entwickelt, Genitalien klein. Pleuritische Schwarte rechts, Spitzendämpfung.

27. 6. Atropin 2 × 0,001 per os täglich während 3 Tage, dann Adrenalin 0,001 subkutan, keine Glykosurie.

Thyreoidinversuch.

		Vorher	Nachher
Puls		75	81
Körpergewicht		50	52
Blutdruck		95	65
Tremor		0	++
Herzklopfen		0	0
Chvostek		+	+
Alimentäre Glykosurie		0	0
Leukozyten	Neutrophile	74,5	66
	Lymphozyten	12,8	15
	Mononukleäre	8,5	16
	Eosinophile	4,5	3

4. 6. Pituitrinversuch: 2 ccm, keine Diurese.

5. 6. Pituitrinversuch: 3 ccm, keine Diurese.

Pilokarpin 0,01 subkutan: sehr starker Schweiss und Speichelfluss.

Adrenalin 0,001 subkutan: kein Zucker, keine subjektiven Beschwerden, keine Diurese.

Leukozyten: Vorher Neutrophile 73 pCt., Mononukleäre 13 pCt., Lymphozyten 9 pCt., Eosinophile 5 pCt., Gesamtzahl 15000.

$8^1/_2$ Stunden nachher: Neutrophile 73 pCt., Mononukleäre 15 pCt., Lymphozyten $7^1/_2$ pCt., Eosinophile $4^1/_2$ pCt., Gesamtzahl 15300.

24 Stunden nachher: Neutrophile $71^1/_2$ pCt., Mononukleäre $11^1/_2$ pCt., Lymphozyten $11^1/_2$ pCt.. Eosinophile 3 pCt., Gesamtzahl 14500.

Fall XLVII. K., 36 Jahre. Morbus Basedowii. Lues peracta. Ulcus ventr. Eintritt 27. 1. 1910[1]).

November 1909. Trauma. Schweisse. Tremor. Abmagerung.

Dezember 1909. Magenblutung. Exophthalmus angedeutet. Graefe positiv. Leichte Struma und Tachykardie. Alimentäre Glykosurie positiv und Fettstühle. Die hyperthyreoidalen Symptome verschwinden nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüse.

Wiedereintritt 3. 5. 1910. Noch bisweilen Magenschmerzen und bei Aufregungen Herzklopfen.

5. bis 8. 5. Thyreoidinversuch:

	Vorher	Nachher
Puls	80	80
Blutdruck	125	110
Tremor	0	0
Herzklopfen	0	0
Chvostek	+	+
Fettstühle	0	0

1) Vergl. Falta, Ueber Glykosurie und Fettstühle bei Morb. Based. usw. a.a.O. Fall IV bzw. Fall VII. Diese Zeitschr. Bd. 71. 1910.



	Vorher	Nachher
Alimentäre Glykosurie	0	0
Leukozyten	7700	—
Neutrophile	78	80
Mononukleäre	21,5	18
Eosinophile	0,5	2
Schweisse	0	+

Keine Kopfschmerzen.

6. 5. Pilokarpin 0,01 subkutan. Starke Reaktion, Speichelfluss, Schweisse. Auf Hafertag mit 300 Butter kein Zucker, keine Fettstühle.

Fall XLVIII. S. E., 44 Jahre. Akuter Basedow nach Trauma. März 1910[1]).

Glykosurie, Fettstühle, Mononukleose, wenige Tage nach Eintritt Pneumonie und Gelenkschwellung, rasche Verkleinerung der Schilddrüse (Halsumfang von 42 auf 35), keine alimentäre Glykosurie, keine Fettstühle. Neutrophile Hyperleukozytose.

Juni 1910. Leukozyten: Neutrophile 75 pCt., Mononukläre 3 pCt., Lymphozyten 20 pCt., alimentäre Glykosurie negativ, keine Fettstühle.

16. 6. Pituitrin 2 ccm. Harnmenge: 140, 140, 102, 60.

Fall XLIX. O., Buchhalter, ca. 50 Jahre. M. Basedow (forme fruste). März 1910.

Bis vor ungefähr 6 Monaten hat sich Pat. stets ziemlich wohl gefühlt, war aber immer ein Neurastheniker. In der letzten Zeit hat er sehr schwer gearbeitet und führt seine Krankheit auf anstrengende Arbeit zurück. Psychische Alteration, Selbstmordgedanken, starke Abmagerung, Kopfschmerzen, konnte seiner Arbeit nicht nachkommen, Schlaf gestört.

Beim Eintritt Glykosurie (vor dem Eintritt sehr reichlich Kohlehydrate in der Nahrung, besonders in den letzten Wochen). Am nächsten Tage zuckerfrei. Zucker bleibt auch bei gemischter Kost aus. Keine Schilddrüsenvergrösserung, Puls nicht beschleunigt, Tremor gering, keine Diarrhöen, keine Schweisse, keine Basedowsche Augenerscheinungen. Pat. hat im Spital rasch an Gewicht zugenommen, alle nervösen Erscheinungen verschwunden. Vor dem Thyreoidinversuch fühlt sich Pat. ganz wohl.

Thyreoidinversuch:

		Vorher	Nachher
Puls		75	90
Körpergewicht		62,1	61,7
Tremor		gering	deutlich
Alimentäre Glykosurie		0	0
Blutdruck		120	100
Chvostek		0	0
Herzklopfen		0	0
Leukozyten	Neutrophile	74	67
	Mononukleäre	24	32
	Eosinophile	2	1

Während der Schilddrüsenperiode Schmerzen in den Extremitäten, psychische Depression, Selbstmordgedanken.

Fall L. S. A., Diabetes mellitus, Nephritis chronica. April 1910. Seit 6 Monaten zuckerkrank, Abmagerung, Muskelschwäche. Nach Probekost (3 × 25 g Brot) allmähliches Absinken der Zuckerausscheidung. Dabei tritt Azeton auf.

21. 4.	D = 156 g		
22. 4.	D = 93,6 g	Azeton = 2,2	
23. 4.	D = 87,5 g		
24. 4.	D = 69,9 g	Azeton = 1,9	
25. 4.	D = 66 g		
26. 4.	D = 54,2 g		

1) Vgl. **Falta**, Ueber Glykosurie und Fettstühle bei Morb. Basedow usw. a. a. O. Fall IV bzw. Fall VII. Diese Zeitschr. Bd. 71. 1910.



23.—25. 4. Thyreoidinversuch:

		Vorher	Nachher	
Puls		68	81	
Halsumfang		35	35	
Tremor		0	0	
Blutdruck		65	75	(mehrmal. Kontrol.)
Herzklopfen		0	0	
Chvostek		0	0	
Schweisse		mässig	vermindert	
Leukozyten	Neutrophile	74	78	
	Lymphozyten u. Mononukleäre	25	13	
	Eosinophile	1	9	

Fall LI. D. H., 16 Jahre, Chorea, Infantilismus, Vitium cordis (Mitralinsuffizienz). April 1910.

Eine Schwester hat ebenfalls Chorea gehabt, als Säugling typische Tetanie mit Stimmritzenkrampf. 1909 Gelenkrheumatismus, seit 3 Wochen Chorea, Bart-, Achsel- und Schamhaare vollständig fehlend, choreatische Bewegungen in Gesicht und Extremitäten, psychische Erregung, Intelligenz gering. Unmotiviertes Lachen. Tubera frontalia stark vorspringend. Tetaniezähne. Lymphdrüsen und Follikel am Zungengrund vergrössert. Systolisches Geräusch an der Herzspitze. Zweiter Pulmonalton verstärkt. Herzdämpfung leicht verbreitert. Galvanische Erregbarkeit nicht gesteigert.

Erythrozyten 4900000, Hämoglobin 8,2 pCt., Leukozyten 9000. Alimentäre Glykosurie negativ.

29. 4. bis 2. 5. Thyreoidinversuch:

		Vorher	Nachher
Puls		85	120
Blutdruck		95	95
Halsumfang		30,5	30,5
Herzklopfen		0	0
Chvostek		+	+
Leukozyten	Neutrophile	55	51
	Lymphozyten u. Mononukleäre	45	45
	Eosinophile	0	1
Alimentäre Glykosurie		0	0

8. 5. Pilokarpin 0,005 subkutan: negativ.

Fall LII. M., 17 Jahre, Schumacher. Gelenkrheumatismus (1908), Endokarditis, Hypertonie, adenoide Vegetationen, Tetanie (abklingend).

1909 Mitralinsuffizienz und Stenose. Kochsche Tuberkulinprobe positiv. Sept. 1909: Blutdruck 120, im Harn kein Eiweiss und keine Zylinder. Anfälle von Tachykardie mit Dyspnoe. Milz vergrössert, Eiweiss manchmal spurenweise, leichte Schwellung des Kniegelenks.

Mai 1910. Blutdruck zwischen 135 und 145. Eiweiss höchstens in Spuren, Tetaniezähne, Chvostek positiv, Trousseau schwach positiv, hat Anfälle von schwerer Tetanie mit Bewusstlosigkeit gehabt. Im Harn jetzt kein Eiweiss. Parästhesien.

17. 6. Pituitrinversuch (2 ccm). Thyreoidinversuch: Tachykardie, Schweisse. Harnmenge 98, 38, 30, 47. Starke Ischämie an der Injektionsstelle. Pilokarpin 0,01 subkutan. Mässige Schweisse, leichter Speichelfluss.

Fall LIII. K. C., 43 Jahre, Adipositas dolorosa? (forme fruste). Mai 1910. Als Kind Rachitis, typisches rachitisches Becken, Zähne normal, 6 künstliche Frühgeburten. In der Haut des Rumpfes und der Extremitäten zahlreiche bis zwanzigheller-



stückgrosse, flache, auf Druck schmerzhafte Fettgeschwülste. Bei Kälteapplikation treten sie stärker hervor und werden sehr schmerzhaft.

30. 5. bis 1. 6. Thyreoidinversuch:

		Vorher	Nachher
Puls		80	100
Blutdruck		135	90
Tremor		0	+
Herzklopfen		0	0
Körpergewicht		61	60,1
Leukozyten	Neutrophile	59	42
	Mononukleäre	39	57
	Eosinophile	2	1
Alimentäre Glykosurie		0	0

Kopfschmerzen.

Fall LIV. R. A., 26 Jahre, Oesophagospasmus. Februar 1909.

17. 2. und 20. 2. je 0,001 Atropin subkutan. Pulssteigerung von 90 auf 160 resp. 120. Nach der ersten Injektion Erleichterung des Schluckens, nach der zweiten kein Erfolg.

26. 4. 0,001 Adrenalin subkutan.

Puls } ganz allmähliche Steigerung { von 88 auf 114
Blutdruck } ganz allmähliche Steigerung { „ 90 „ 115.

Beide Erscheinungen sind nach $1^1/_2$ Stunden noch nicht völlig abgeklungen. Zucker negativ.

3. 6. 0,001 Atropin subkutan.

Puls } ganz allmähliche Steigerung { von 93 auf 128
Blutdruck } ganz allmähliche Steigerung { „ 95 „ 135.

Nach $^3/_4$ Stunden noch nicht völlig abgeklungen, Beklemmungsgefühl, Herzklopfen, Zittern, Augenschmerzen, leichte Uebelkeit, Puls im Anfang arrhythmisch. Zucker negativ.

24. 2. 0,001 Adrenalin.

Puls } allmählicher Anstieg { von 104 auf 130
Blutdruck } allmählicher Anstieg { „ 100 „ 145.

Nach $^1/_2$ Stunde noch nicht abgeklungen. Herzklopfen. D negativ.

21. 6. 1 ccm Pituitrinum infundibulare.

Harnmenge von 2—4 Uhr 120 ccm, von 4—6 Uhr 190 ccm, von 6—8 Uhr 120 ccm.

Fall LV. H., 58 Jahre, Diabetes mellitus levis. Beim Eintritt Spuren von Zucker.

Toleranzprüfung: bei 225 Semmel noch kein Zucker, dann bei 250 Semmel und 30 Reis deutlich Zucker.

17. 6. 2 ccm Pituitrinum: Harnmenge 328—435.

Pilokarpin 0,01: schwache Reaktion.

18. 6. 2 ccm Pituitrinum: Harnmenge 190, 60, — 104, 60.

Fall LVI. 50 Jahre, Tumor cerebri.

9. 10. 100 g D um 6 Uhr.

6—8 Uhr	155 ccm	2,68 g D		10—12 Uhr	145 ccm	1,53 g D
8—10 „	114 „	1,76 g D		12—6 „	430 „	3,87 g D

11. 10. 100 g D um 10 Uhr, gleichzeitig 0,01 Pilokarpin, schwitzt stark, Speichelfluss.

10—12 Uhr	140 ccm	2,03 g D		2—4 Uhr	118 ccm	1,39 g D
12—2 „	141 „	2,24 g D		4—10 „	—	Spur.



Fall LVII. G. J., 11 Jahre, Morbus maculosus Werlhofii.

20. 6. Pituitrinum 2 ccm: Harnmenge 50, 70, — 40, 50.

24. 6. Pilokarpin 0,01. Sehr viel Speichel, Brechreiz, viel geschwitzt.

Fall LVIII. B. A., 61 Jahre, Cirrhosis hepatis, Arteriosklerose. 25. 6. 1909.

2 ccm Pituitrinum inf. subkutan.

3 Minuten nach der Injektion Arrhythmie, Extrasystolen. Keine Steigerung der Pulszahl und des Blutdruckes, keine Diurese.

Fall LIX. R. R., 55 Jahre. Juni 1910. Exstirpatio uteri et Ovariectomia 1898.

Mehrfach Operationen wegen Prolapse. Bauchhernie usw.

Kongestionen, dolores vagi.

23. 6. Pituitrin 2 ccm: Harnmenge 86 — 186.

24. 6. Pilokarpin 0,01: Brechreiz, sehr viel Schweiss, wenig Salivation.

Fall LX. W. J., 45 Jahre, Cholelithiasis. 18. 12. 09.

0,0005 Adrenalin subkutan.

Puls von 60 Anstieg auf 84.

Blutdruck allmählich von 100 auf 135; nach 28 Min. noch 125; starkes Herzklopfen und Zittern.

Zucker = 0; keine Diurese.

Fall LXI. R., 58 Jahre, Morbus Basedowii. Eintritt in die Klinik 4. 8.

Eine Frühgeburt, 3 normale Geburten. Vor 28 Jahren Sturz über die Treppe (Frühgeburt), seither häufiges Erbrechen in Intervallen bis vor einem Jahre. Später Nervenchok auf einer Bahnfahrt. Heftiges Erbrechen, Zittern, Diarrhöen, Schwellung der Schilddrüse, Exophthalmus, Tachykardie, Gewichtsabnahme. Die Erscheinungen des M. Basedowii bestehen seit dieser Zeit, in den letzten Jahren allerdings teilweise in abgeschwächter Form. Vor 20 Jahren wegen Prolaps totale Exstirpation des Uterus und der Ovarien.

Status: Deutlicher Exophthalmus. Gräfe, Mobius und Stellwag nicht deutlich ausgesprochen. Schleimhäute und Gesicht blass. Schilddrüse im rechten Lappen leicht vergrössert. Psychisch erregbar. Pulsfrequenz zwischen 55—65. Herzschatten im Röntgenbild nicht verbreitert, Aorta diffus gedehnt. Systolisches Geräusch an der Spitze. Spur Albumen. Vereinzelte hyaline Zylinder. 9, 10, 11 — 7 resp. 6, resp. 2 Thyreoidintabletten.

8. 8. 2 ccm Pituitrin.

Diurese:	7—9	90 ccm	pro Stunde 45
	9—10		„ „ 65
	10—11		„ „ 30

Thyreoidinversuch:

	Vorher	Nachher
Puls	53—65	Anstieg bis 112
Blutdruck	130	95
Alimentäre Glykosurie	0	0
Halsumfang	36	—
Herzklopfen	0	0
Tremor	0	0
Neutrophile	65,5	63,3
Lymphozyten	13,9	8
Grosse Mononukleäre	25,3	17,3
Eosinophile	3,3	3,4

Nachher Schweisse, leichte Kopfschmerzen; vorher täglich ein Stuhl; während der Thyreoidinperiode täglich 2 Stühle. Aufgeregt.



Fall LXII. W. J., 30 Jahre. Morbus Basedowii (Abteilung Prof. Schlesinger).

Anfang 1910 profuse wässerige Diarrhoen, Schlaflosigkeit, Exophthalmus; Protrusio bulborum, Gräfe, Stellwag, Möbius positiv, hochgradige Abmagerung etc.; bei reichlich Butter Fettstühle[1]).

4. 7. 1910, 9 Uhr. 2 ccm Pituitrin subkutan.

		Puls	Blutdruck
6—7 Uhr 32 ccm			
7—9 „ 22 „	Vorher	112	130
9—10 „ 52 „	9 Uhr 7 Min.	72	100
10—11 „ 96 „	9 „ 10 „	100	120

(Leichte Arrhythmie) kein Zucker.

Fall LXIII. C. T., 41 Jahre, Monteur. Forme fruste Morbi Basedowii. Eintritt 14. 6. 1910.

Mit 21 Jahren Malaria. Seit 1 Jahr Leberschwellung, kein Potus, bisweilen Erbrechen, seit mehreren Monaten Zittern der Hände, Herzklopfen.

Aus dem Status: Kein Exophthalmus, Graefe vorhanden, Glänzen der Augen, Chvostek deutlich, Tetaniezähne, öfters Parästhesien der rechten Hand. Erb, Trousseau negativ, Schilddrüse leicht diffus vergrössert, Herzgrösse normal, Puls zwischen 70 und 80, aber leichte orthostatische Tachykardie, häufig Schweisse, deutlicher Tremor. Alimentäre Glykosurie positiv. Lävulosurie negativ.

9. 7. 2 ccm Pituitrin. Harnmenge steigt von 80 auf 110 ccm.

9.—11. 7. Tyreoidinversuch. Am 3. Tage Kopfschmerzen, Tremor stark, Chvostek wie früher.

12. 7. Alimentäre Glykosurie stark positiv. Temperatursteigerung bis 38°! Körpergewicht unverändert. Tachykardie.

Fall LXIV. S. I., 56 Jahre, Lederfärber. Diabetes mellitus (Akromegalie?). Eintritt 7. 2. 1910.

Oefter Herzklopfen, besonders beim Treppensteigen, starke Abmagerung in den letzten Monaten, Polydypsie, Polyurie (6 Liter), Mattigkeit, vor 2 Wochen wurde Zucker gefunden. Obstipation, seit 6 Wochen Libido, die bisher erhalten war, verschwunden. Akromegaler Typus, Nase und Zunge dick, Lippen wulstig, vordere Schneidezähne etwas auseinander stehend; Hände und Füsse sehr gross.

Röntgenologisch nur Verdickung der Weichteile. Keine Hemianopsie. Erweiterung der Sella turcica röntgenologisch nicht sicher nachweisbar. Puls zwischen 70 und 80.

Bei Probekost und 75 g Brot durchschnittlich 80 g Zucker, deutliche Azetonreaktion. 2mal Haferkur: ist vom 2. 3. ab zucker- und azetonfrei. Mitte März Toleranzprüfung: erst bei 200 g Semmel tritt Zucker auf, der bei strenger Kost sofort wieder verschwindet.

Vom 29. 3. ab strenge Kost und 100 g Semmel, bleibt zuckerfrei.

31. 3. bis 2. 4. Thyreoidinversuch.

Am 2. 4. 11 g Zucker, am 3. 4. Trommer noch positiv, vom 4. 4. ab kein Zucker mehr. Der Puls steigt von 80—90 auf 120 und sinkt dann allmählich ab. Körpergewicht sinkt von 60 auf 59 kg. Leukozyten vorher 7800, davon Neutrophile 61 pCt., Lymphozyten 21 pCt., Gr. Mononukleäre 15 pCt., Eosinophile 2 pCt. Nachher 6500, davon Neutrophile 66 pCt., Lymphozyten 29 pCt., Gr. Mononukleäre 5 pCt., Eosinophile 0. Blutdruck unverändert.

Fall LXV. R. O., 33 Jahre, Diabetes mellitus. Eintritt 7. 7. 1910.

Im März dieses Jahres Polydypsie, Polyurie, Polyphagie. Zucker im Harn. Gewichtsabnahme.

---

1) Vergl. Falta, Ueber Glykosurie und Fettstühle bei Morbus Basedowii, l. c. Fall X.



8.—11. 7. Strenge Kost und 200 g Obst, 100 g Semmel, $^1/_3$ Liter Rahm, $^1/_4$ Liter Milch und 50 g Hafer: Täglich etwa 80 g Zucker (2700 ccm Harn), 2,7 g Azeton.

12. und 13. 7. 0,50 g Semmel, kein Rahm, Zucker sinkt etwas ab.

14. 7. Hungertag.

Adrenalinversuch: 0,001 subkutan um 11 Uhr.

	Vorher	11 Uhr 2 M.	11 Uhr 6 M.	11 Uhr 10 M.	11 Uhr 16 M.	11 Uhr 22 M.
Puls	80	74	84	80	70	80
Blutdruck	90	105	120	125[1])	110	105

Harn		pro St.	D red.	pol. g	D g pro St.
7—11	190 ccm	47,5	3,2	2,94	0,8
11—12$^1/_2$	150 „	100	2,2	1,32	1,5
12$^1/_2$—2	170 „	113	0,97	0,93	0,7

wird dann zuckerfrei. 16, 17. und 18. 7. Hafer.

15,0 resp. 20,8 resp. 0 D. Azeton verschwindet, dann Gemüse, dann 2. Haferkur (nur Spuren von Zucker), dann 100 g Fleisch, 2 Eier und Gemüse, Zucker negativ, Azeton negativ.

27. 7. Thyreoidinversuch (strenge Kost, 100 g Fleisch, 4 Eier).

	26. 7.	27. 7.	28. 7.	29. 7.	30. 7.	31. 7.	1. 8.	2. 8.	3. 8.	4. 8.	8. 8.
Puls	80	95	95	110	108	—	108	110	100	90	80
Blutdruck	80	80	93	95	100	105	105	108	112	105	80

Puls und Blutdruck wurden morgens im Bette gemessen.

Am 29. 7. etwas Kopfschmerzen. Bleibt bis zum 29. 7. zuckerfrei. Am 30. 7. Zulage von 100 g Fleisch. Am selben Tage 26 g Zucker, am 31. 7. 85,3 g Zucker, Azeton ++, dann Gemüse und Hafer: wird sofort zuckerfrei und bleibt bei strenger Kost und später etwas Obst zuckerfrei.

Fall LXVI. F. B., 54 Jahre, Metallschleifer. 6. 4. 1910 Stichverletzung des Rückenmarks mit Brown-Séquardschen Symptomenkomplex. Morbus Basedowii forme fruste. Eintritt 9. 7. 1910.

Potus und Nikotinabusus. Im Harn Eiweiss negativ. Gesicht stark gerötet, auch sonst Vasomotoren sehr erregbar. Exophthalmus leichteren Grades, Gräfe deutlich positiv, Möbius negativ, Stellwag positiv. Glanzaugen. Schilddrüse leicht diffus vergrössert, besonders rechter Lappen, leichter Tremor. Puls 70—80, aber orthostatische Tachykardie leichten Grades, leicht celer. Herzdämpfung einen Querfinger den linken Sternalrand überragend. Patient ist leicht erregbar.

27.—29. 7. Thyreoidinversuch.

	26. 7.	27. 7.	28. 7.	29. 7.	30. 7.	31. 7.	1. 8.	2. 8.	3. 8.	4. 8.	5. 8.
Puls	80	100	100	100	120	101	95	80	90	80	80
Blutdruck	145	110	125	95	105	100	110	110	140	140	145

Puls und Blutdruck wurden morgens im Bette gemessen.

Alimentäre Glykosurie am 26. 7. negativ, am 30. 7. 0,63 D. Leichte Kopfschmerzen, Tremor etwas verstärkt.

Alimentäre Glykosurie am 6. 8. negativ. Bekommt nun durch 3 Tage je 2 mal 1 mg Atropin per os, am 10. 8. 1 mg Atropin subkutan und 100 g D per os. Im Harn minimale Spur Zucker.

Fall LXVII. K. R., 38 Jahre. Syringomyelie. Eintritt 4. 7. 1910.

27. 7. 0,001 Adrenalin subkutan, um 10 Uhr Trommer deutlich positiv. Blutdruck steigt in 10 Minuten von 100 auf 125.

Puls steigt von 76 auf 88.

1) Wenig Herzklopfen und Aufregung.

2. 8. 0,01 Pilokarpin, nach 30 Minuten 0,001 Adrenalin: D negativ.

4. 8. alimentäre Glykosurie positiv.

5. 8. 100 g Traubenzucker nüchtern, gleichzeitig 0,01 Pilokarpin. Im Harn Trommer positiv; quantitativ in 80 ccm Harn 0,4 pCt. D. Später durch 3 Tage Atropin, je 2mal 1 mg, am 4. Tage 1 mg Atropin subkutan und 100 D per os. Im Harn (70 ccm) 0,45 pCt. D.

Fall LXVIII. R., 50 Jahre. Beginnende Tabes mit gastrischen Krisen im Juli 1910.

6. 8. 100 g Traubenzucker, im Harn 4 g D.

7. 8. 100 g Traubenzucker, im Harn 3,5 g D.

10. 8. 100 g Traubenzucker und gleichzeitig 0,01 g Pilokarpin subkutan, im Harn 3 g D.

Fall LXIX. N. J., 28 Jahre. Multiple Sklerose. Eintritt Juli 1910.

Alimentäre Glykosurie negativ, nun 3 Tage je 2mal 1 mg Atropin per os, am 4. Tage 1 mg Atropin subkutan und 100 g D per os, im Harn 0 D.

Fall LXX. Sch., 55 Jahre. Arteriosklerosis, Aortenerweiterung. Eintritt September 1910. Blutdruck 170.

16. 9. 100 g D, im Harn 0,4 g D.

18. 9. 100 g D per os und 0,01 Pilokarpin subkutan, im Harn 0,74 g D.

Fall LXXI. H., 23 Jahre. Multiple Sklerose. Eintritt September 1910.

17. 9. 100 D. Im Harn 0,39 g D.

19. 9. 100 D per os, 0,01 Pilokarpin subkutan, im Harn 0 D.

22. 9. 100 D per os, 0,01 Pilokarpin subkutan, starker Schweiss und Salivation, im Harn 0 D.

24. 9. 100 D, im Harn 0 D.

27. 9. 100 D, im Harn 0 D.

II. Kapitel. Versuche mit Adrenalin.

a) Ueber die glykosurische Wirkung des Adrenalins.

Es ist bekannt, dass die Prüfung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrate uns in vielen Fällen über latente Störungen im Kohlehydratstoffwechsel Aufschluss gibt. Es gilt dies nicht nur von Zuständen, in welchen sich eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze findet, sondern wohl auch von solchen mit bedeutender Erhöhung derselben. Sehr viele Tatsachen sprechen dafür, dass die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate hauptsächlich von der Funktionsbreite des Pankreas abhängt und dass es in vielen Fällen gestattet ist, aus dem Ausfall dieser Probe auf jene rückzuschliessen. Von diesen Tatsachen erwähnen wir nur die, dass die nach partieller Exstirpation des Pankreas resultierenden leichten Grade der Insuffizienz zuerst nur bei reichlicher Kohlehydratzufuhr (Glykosurie ex dextrosi eventuell ex amylo) manifest werden. Es ist daher anzunehmen, dass der Aufbau der Kohlehydrate in der Leber vom Pankreas beherrscht wird. Viel komplizierter ist die Frage, ob das Auftreten oder Ausbleiben einer Glykosurie nach Adrenalininjektion ebenfalls geeignet ist, latente Störungen des Kohlehydratstoffwechsels aufzudecken, da es in



erster Linie Erregungs- bzw. Erregbarkeitszustände des vegetativen Nervensystems sind, welche die Grundbedingung für die glykosurische Wirkung des Adrenalins abgeben.

Die in der ersten Mitteilung von Eppinger, Falta und Rudinger[1]) beschriebenen Versuche weisen darauf hin, dass nicht nur rein sympathische, sondern auch autonome Nerven hierauf Einfluss nehmen. Wir wollen sie hier in Kürze rekapitulieren.

Nach totaler Entfernung der Schilddrüse wirkte beim Hund Adrenalin in sonst wirksamen Dosen nicht mehr glykosurisch. Nach Vorbehandlung mit Atropin trat jedoch die Wirkung prompt ein. Andererseits gelang es, durch Pilokarpin, also durch ein autonomotropes Mittel bei normalen Tieren die Adrenalinglykosurie zu verhindern. Der dort ausgesprochene Gedanke, dass daher auch der Tonus autonomer Nerven für das Zustandekommen der Adrenalinglykosurie von Bedeutung sei, hat in einer grösseren Versuchsreihe von Eppinger und Hess[2]) am Menschen eine weitgehende Bestätigung erfahren. Eppinger und Hess zeigten, dass bei Individuen, die auf Pilokarpin mit Schweiss und Speichelfluss reagieren und die auch sonst Symptome eines erhöhten Tonus der Kranial - sakral - autonomen Nerven zeigen, Adrenalin nicht glykosurisch zu wirken pflegt und dass umgekehrt bei starker glykosurischer Wirkung des Adrenalins derartige Symptome eines erhöhten Tonus autonomer Nerven meistens fehlen und Pilokarpin in einer Dosis von 0,01 die bekannte Wirkung auf die Schweiss- und Speicheldrüsen vermissen lässt.

Der erwähnte Antagonismus von Adrenalin und Pilokarpin beim Hunde konnte durch Frank und Isaak[3]) nicht bestätigt werden.

Wir müssen zugeben, dass wir in späteren Versuchen bei Hunden einige Male nicht imstande waren, die glykosurische Wirkung des Adrenalins durch Pilokarpin zu verhindern, besonders wenn wir grössere Adrenalindosen verwandten. Bei kleineren Dosen von Adrenalin (z. B. $1/4$ mg pro kg Körpergewicht) ist aber die glykosurische Wirkung nicht konstant.

Da die Frage von prinzipieller Bedeutung ist, so haben wir sie noch einmal aufgenommen, indem wir bei menschlichen Individuen, die auf Adrenalin nicht mit Glykosurie antworteten, den Versuch nach vorheriger Darreichung von Atropin wiederholten und andererseits Individuen, die deutlich auf Adrenalin mit Glykosurie reagierten, mit Pilokarpin vorbehandelten.

Versuche mit Atropin und Adrenalin.

Im Fall 3 mit Vagusneurose erzeugte Adrenalin keine Glykosurie, Pilokarpin wirkte stark schweiss- und speicheltreibend. Nach dreitägiger

1) Eppinger, Falta und Rudinger, Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion I. Diese Zeitschrift. Bd. 66.

2) Eppinger und Hess, l. c.

3) E. Frank und G. Isaak, Die Bedeutung des Adrenalins und des Cholins für die Erforschung des Zuckerstoffes. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd.7. 1909.



Vorbehandlung mit Atropin erhielten wir nach Adrenalininjektion 9,9 Zucker. Im Falle 12 mit Diabetes mellitus erzeugte Adrenalin im aglykosurischen Zustande keine Glykosurie; nach dreitägiger Vorbehandlung mit Atropin bei gleichbleibender Kost: Adrenalinglykosurie stark positiv. Im Falle 45 mit chronischer Hyperazidität war Adrenalin negativ. Nach dreitägiger Vorbehandlung mit Atropin: Adrenalinglykosurie positiv. Nur im Falle 46 mit Infantilismus und hämorrhagischer Diathese war die Adrenalinglykosurie auch nach Vorbehandlung mit Atropin negativ. Dieser Patient hatte aber auf Pilokarpin ganz besonders stark reagiert; es ist bezeichnend, dass in diesem Falle auch die sonst sehr deutliche Reaktion des Leukozytenbildes nach Adrenalininjektion ausblieb.

Die Versuche ergeben in einwandfreier Weise, dass es häufig gelingt, bei Individuen, die auf Adrenalin nicht mit Glykosurie antworten, durch Vorbehandlung mit Atropin deutliche Glykosurie zu erzeugen.

Versuche mit Pilokarpin und Adrenalin.

Fall 39 mit Asthma bronchiale und Tetanie. Die Versuche fallen in ein Stadium, in dem die asthmatischen Beschwerden sehr gering und die Tetanie latent war. Am 6. 7. 1910 schied der Patient nach 0,001 Adrenalin 1,69 D aus. Am 12. 7. bekam er 0,01 Pilokarpin: starker Schweiss; nach einer halben Stunde 0,001 Adrenalin, kein Zucker. Am 25. 7. wieder 0,001 Adrenalin: im Harn 0,63 D. Der Versuch wurde am 3. bzw. 7. 8. mit demselben Resultat wiederholt.

Fall 67 mit Syringomyelie. Am 27. 7. 0,001 Adrenalin. Trommer deutlich positiv. Am 2. 8. 0,01 Pilokarpin, nach einer halben Stunde 0,001 Adrenalin: D negativ.

Die Versuche zeigen, dass es in gewissen Fällen tatsächlich gelingt, die Adrenalinglykosurie durch vorherige Darreichung von Pilokarpin zu verhindern.

Diese Wirkung des Pilokarpins ist aber nur eine beschränkte; da, wo eine sehr bedeutende Empfindlichkeit gegen Adrenalin angenommen werden muss, kann sie versagen. So sehen wir im Falle 10 mit schwerem Diabetes mellitus trotz dreitägiger Vorbehandlung mit Pilokarpin auf Adrenalin doch eine bedeutende Steigerung der Glykosurie auftreten.

Versuche mit Atropin und alimentärer Glykosurie.

Fall 66. Fr. Br. Alimentäre Glykosurie (6. 8.) negativ, nach 3 tägiger Behandlung mit Atropin 100 g D. p. o. im Harn nur minimale Spuren Zucker. Fall 69. N. J. Alimentäre Glykosurie negativ, nach 3tägiger Behandlung mit Atropin alimentäre Glykosurie ebenfalls negativ. Fall 67. Auf 100 D. im Harn (80 ccm) 0,4 pCt. D., nach 3 tägiger Behandlung mit Atropin 100 g D. p. o. im Harn (70 ccm) 0,45 pCt. D.



Die Versuche zeigen, dass Atropin keinen oder nur einen minimalen Einfluss auf die alimentäre Glykosurie ausübt.

Versuche mit Pilokarpin und alimentärer Glykosurie.

In den Fällen 67, 68 und 70 konnte durch Pilokarpin kein Einfluss auf die alimentäre Glykosurie erzielt werden. Im Versuch 71 verschwand zwar die alimentäre Glykosurie unter Pilokarpin, konnte aber später auch ohne Pilokarpin nicht mehr erzielt werden. Im Fall 56 wurde die alimentäre Glykosurie durch Pilokarpin nicht wesentlich beeinflusst.

Die Versuche zeigen, dass Pilokarpin auf die alimentäre Glykosurie meist keinen deutlichen Einfluss ausübt.

Versuche mit Pilokarpin bei Diabetikern.

Im Fall 10 und 19 hatte Pilokarpin keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung.

Die Versuche zeigen, dass es nicht gelingt, die diabetische Glykosurie durch Pilokarpin wesentlich zu beeinflussen[1]).

Schon diese Versuche weisen darauf hin, dass die alimentäre und Adrenalinglykosurie eine gewisse Selbständigkeit von einander haben.

Da das Adrenalin im Sinne sympathischer Reizung wirkt, so lassen alle Beobachtungen zusammengenommen den Schluss zu, dass die Erregung eines gewissen Erfolgsorganes durch das Adrenalin nur dann zur Glykosurie führt, wenn sie den ihr entgegenwirkenden Tonus der autonomen Nerven überwindet. Es sei hier schon darauf hingewiesen, dass es sich um ein ganz bestimmtes Erfolgsorgan handeln muss und dass es zur glykosurischen Wirkung des Adrenalins durchaus nicht notwendig ist, dass überall im Organismus, wo sich sympathische und autonome Nerven antagonistisch gegenüberstehen, nach Adrenalinapplikation ein Ueberwiegen im Sinne der sympathischen Innervation zustande kommt. Es soll gerade in dieser Arbeit unsere Aufgabe sein, zu zeigen, dass die mannigfaltigen Wirkungen des Adrenalins im Organismus auf den Blutdruck, auf die Pulszahl, auf das Leukozytenbild, auf die Diurese, Glykosurie etc. bei demselben Individuum weit dissoziieren können. Um in diesem Kapitel leichter verständlich zu sein, möchten wir hier schon ausführen, dass diese Dissoziation der Wirkungen kaum anders erklärt werden kann, als dass der vom Adrenalin gesetzten Erregung in den einzelnen Abschnitten des sympathischen Systems eine verschieden starke Hemmung entgegentreten kann oder dass die Erfolgsorgane sympathischer Nerven in verschiedenen Abschnitten verschieden erregbar sein können. Das Erfolgsorgan, durch dessen Erregung Glykosurie erzeugt wird, dürfte

1) Vgl. auch W. Falta, Die Therapie des Diabetes mellitus. Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. II. S. 85.



haupsächlichst die Leber sein. Dafür sprechen noch nicht publizierte Versuche von Falta und Priestley.

Wir wollen nun eine Anzahl von Versuchen anführen, in denen wir den alimentären und den nervösen Faktor nebeneinander geprüft haben.

Versuche mit Adrenalin und alimentärer Glykosurie.

Fall 3 mit Vagusneurose: alimentäre Glykosurie negativ, Adrenalinglykosurie negativ (nach Atropin positiv), Pilokarpin auf Schweiss und Speichelsekretion stark positiv.

Fall 8 mit multipler Sklerose: alimentäre Glykosurie negativ (nach Thyreoidin positiv, vide 3. Kapitel), Adrenalinglykosurie stark positiv, Pilokarpin stark positiv.

Fall 20 mit Ischias: alimentäre Glykosurie negativ, Adrenalinglykosurie positiv.

Fall 39 mit Asthma und Tetanie (im abklingenden Stadium) alimentäre Glykosurie negativ, Adrenalinglykosurie positiv (nach Pilokarpin negativ), Pilokarpin positiv.

Fall 43 mit Akromegalie und Diabetes mellitus levis: alimentäre Glykosurie stark positiv, Adrenalinglykosurie negativ, Pilokarpin mässig positiv.

Diese Versuche zeigen, dass die alimentäre und die Adrenalinglykosurie in weiten Grenzen von einander unabhängig sind.

Besonders instruktiv sind in dieser Beziehung die folgenden

Versuche an Diabetikern.

Diese ergeben folgende Resultate:

I. Ueberall da, wo in unseren Versuchen Adrenalin im glykosurischen Stadium injiziert wurde, findet sich ein deutlicher Anstieg der Zuckerausscheidung. (Fall 10, 14, 16, 17, 18, 19, 52, 65.)

Da, wie wir sofort sehen werden, dieselben Patienten später im aglykosurischen Zustande auf Adrenalin meist nicht mit Glykosurie reagierten, so könnte man daran denken, dass die Steigerung der Diurese, die man oft nach Adrenalininjektion beobachtet, die Ursache der vermehrten Zuckerausscheidung sei. Diese Annahme lässt sich mit aller Sicherheit ablehnen, denn 1. werden wir später zeigen, dass durch Injektion von Pituitrinum infundibulare oft eine bedeutende Steigerung der Diurese bei Diabetikern hervorgerufen wird, und doch zeigte sich in diesen Fällen keine Beeinflussung der Zuckerkurve;

2. gibt es Fälle von Diabetes mellitus, welche auf Adrenalin mit einer bedeutenden Steigerung der Zuckerausscheidung antworten, ohne dass die Diurese vermehrt ist. (Fall 19.)

Es bleibt daher nur die Annahme übrig, dass unter dem Einfluss des Adrenalins in diesen Fällen eine bedeutende Steigerung der Hyperglykämie hervorgerufen wurde. Ob dies durch eine rasche Einschmelzung



von Glykogen oder durch eine gesteigerte Zuckerbildung erfolgt, lässt sich vor der Hand nicht entscheiden, doch möchten wir darauf hinweisen, dass wir unsere Versuche im Hungerzustande anstellten und so wenigstens einigermassen die Versuchsbedingungen den bei pankreaslosen Hunden ähnlich gestalteten.[1])

II. Fast in allen Fällen von schwerem Diabetes mellitus, bei denen wir den Zucker gleichzeitig durch Polarisation und Reduktion bestimmt haben, tritt unter dem Einfluss des Adrenalins eine Steigerung der Differenz zwischen den titrimetrisch und polarimetrisch gefundenen Werten und meist auch eine Steigerung der Azetonausscheidung auf. Z. B. Fall 16, Versuch vom 28. 5. 1910.

	Pol. pCt.	Red. pCt.	Azeton
In der Vorperiode	1,9	2,0	Spur
In der 1. Adrenalinperiode	2,4	4,3	++
In der 2. Adrenalinperiode	3,4	3,6	++

Ferner Fall 19, Versuch vom 30. 11.

	Pol. pCt.	Red. pCt.	Azeton
In der Vorperiode	1,03	1,25	0,024
In der 1. Adrenalinperiode	2,33	3,45	0,050
In der 2. Adrenalinperiode	1,75	2,56	—

Auch hier ist sehr unwahrscheinlich, dass dies durch Steigerung der Diurese bedingt ist, denn im Falle 19 findet überhaupt keine Steigerung der Diurese statt und im Falle 16 ist die Diurese in der 1. Adrenalinperiode nur unwesentlich gesteigert, während in der 2. Periode mit bedeutender Harnflut die Differenz zwischen Polarisation und Reduktion nur noch sehr unbedeutend ist. Da die Harnmengen in den Adrenalinperioden sehr klein sind, so haben wir von einer quantitativen Bestimmung der β-Oxybuttersäure in denselben absehen müssen, es ist aber die Annahme wohl sehr naheliegend, dass diese Steigerung der Differenz zwischen den durch Polarisation und Reduktion gewonnenen Werten durch eine Mehrausfuhr von β-Oxybuttersäure bedingt ist[2]), umsomehr als sich auch eine Steigerung des Gesamtazetons fand. Es steht der Vorstellung kaum etwas entgegen, dass eine so beträchtliche Steigerung der Zuckerproduktion im nüchternen Zustande auch zu einer Mehrbildung von Ketonkörpern führt. Eine derartige Wirkung durch das Adrenalin ist für die Theorie der Ketonkörperbildung nicht uninteressant,

1) In der ersten Mitteilung haben Eppinger, Falta und Rudinger (l. c.) gezeigt, dass beim totalen Pankreasdiabetes des Hundes eine intensive Zuckerausscheidung nach Adrenalin zu einer Zeit eintritt, wo nur noch minimale Spuren von Glykogen vorhanden sein können. Es musste daraus geschlossen werden, dass in diesen Versuchen nicht nur eine gesteigerte Mobilisierung, sondern eine vermehrte Bildung von Kohlehydraten unter dem Einfluss des Adrenalins statt hat.

2) Anmerkung bei der Korrektur: Versuche von Falta und Steinbrecher haben unterdessen die Steigerung der β-Oxybuttersäureausscheidung bewiesen.



obwohl sie nur dann einzutreten scheint, wenn die Ketonkörperbildung bereits im Gange ist.[1])

III. Von den eben erwähnten Fällen, welche im Stadium der Glykosurie eine sehr deutliche Steigerung der Zuckerausscheidung nach Adrenalin aufwiesen, haben wir mehrere auch mit Pilokarpin geprüft und haben in allen diesen Fällen eine deutliche Reaktion gefunden. (Fall 10, 12, 14, 17, 19.)

IV. Bei der Untersuchung im aglykosurischen Stadium verhielten sich aber die einzelnen Fälle verschieden. So sehen wir im Falle 18 im glykosurischen Stadium eine ausserordentlich starke Steigerung der D-Ausscheidung, im aglykosurischen Stadium keine D-Ausscheidung. Im Falle 12 finden wir im aglykosurischen Stadium ebenfalls keine glykosurische Wirkung des Adrenalins. Im Falle 13 sehen wir nur eine minimale Wirkung, die erst sehr spät einsetzt. Noch deutlicher ist Fall 43 (Akromegalie und Diabetes levis). Hier sehen wir in zwei Versuchen mit je 0,001 Adrenalin keine Glykosurie aber deutliche Pilokarpinwirkung. Fall 12 und 17 reagierten dabei deutlich auf Pilokarpin. Hingegen zeigt Fall 11 im aglykosurischen Stadium ausgesprochene Wirkung auf Adrenalin (0,0005 Adr. = 1,5 D, 0,001 Adr. = 5,0 D) und keine Wirkung auf Pilokarpin.[2])

Da in allen diesen im aglykosurischen Stadium untersuchten Fällen noch eine hohe Empfindlichkeit gegen Kohlehydratzufuhr, in einigen sogar gegen Steigerung der Eiweisszufuhr bestand, so ergiebt sich hieraus ebenfalls, dass der alimentäre Faktor vom nervösen im hohen Grade unabhängig sein kann.

Wir möchten die bisherigen Versuche in folgender Weise zu deuten versuchen: Die hohe Selbständigkeit des alimentären und des nervösen Faktors sprechen dafür, dass sie auch verschiedenen Ursachen ihre Entstehung verdanken. Wie wir schon im Beginne dieses Kapitels erwähnt haben, spricht vieles dafür, dass die alimentäre Glykosurie meist auf

1) Wir haben uns bemüht, im Tierexperimente (an Hunden) durch Adrenalininjektion oder langdauernde Infusion Ketonurie zu erzeugen. Wir haben zehn solche Versuche angestellt und beobachteten, nicht in allen aber in etwa der Hälfte der Versuche, das Auftreten einer intensiven Reaktion mit Nitroprussidnatrium. Die chemische Untersuchung zeigte aber, dass es sich hier nicht um Azeton handelte, da die Liebensche Probe immer negativ war und auch in das Destillat kein Azeton überging. In solchen Harnen trat auf Zusatz von Nitroprussidnatrium und Kalilauge eine intensive Rotfärbung auf, die auf Zusatz von Eisessig in ein Tiefgrün umschlug und beim Stehen in wenigen Minuten in ein tiefes Blau resp. Blauschwarz überging. Es bildete sich dann ein tiefblauer Niederschlag, welcher Wochen lang unverändert blieb. Bekanntlich geben melanogenhaltige Harne diese Reaktion. Es weist dieser Befund auf Beziehungen des Adrenalins zur Farbstoffbildung im Körper hin, die wir bisher noch nicht weiter verfolgen konnten.

2) Die komplizierende Cholelithiasis dürfte kaum als die Ursache der positiven Reaktion anzusprechen sein. Wenigstens sehen wir im Falle 60 mit Cholelithiasis auf Adrenalin keine Zuckerausscheidung.



einer Funktionsschwäche des Pankreas beruht. Bei leichten Graden findet sich nur Glykosurie ex dextrosi, bei schwereren Graden auch ex amylo oder schon bei Eiweisszufuhr. Die Glykosurie nach Adrenalininjektion hingegen dürfte dadurch zustande kommen, dass die (in der Leber) gesetzte Erregung sympathischer Nerven den antagonistischen Tonus der autonomen überwindet. Ferner ist anzunehmen, dass die Funktionsschwäche des Pankreas zuerst keinen deutlichen Einfluss auf die Erregbarkeit der sympathischen Nerven in der Leber ausübt. Erst dann, wenn sie stark wird, zeigt sich ein solcher Einfluss.

Loewi[1]) fand nach vollständiger Exstirpation des Pankreas bei Applikation von Adrenalin im Auge Mydriasis. Beim menschlichen Diabetes findet sich diese Reaktion nur in einem Teil der Fälle. Sie kann auch im aglykosurischen Zustand positiv sein. Es könnten dies diejenigen Fälle sein, die auch im aglykosurischen Zustand auf Adrenalin mit D-Ausscheidung stark antworten. Der positive Ausfall der Adrenalinmydriasis hat mit der Erregbarkeit autonomer Nerven nichts zu tun. So finden wir im Falle 10 neben positiver Pilokarpinreaktion auch die Loewische Reaktion positiv. Hingegen im Falle 19 negativ (in einem weiter vorgeschrittenen Stadium überdies positiv). Die glykosurische Wirkung des Adrenalins ist eine empfindlichere Reaktion als die mydriatische; ebenso wie diese zeigt sie nicht ohne weiteres eine Funktionsschwäche des Pankreas an. Sie ist nur ein Zeichen gesteigerter Erregbarkeit sympathischer Nerven in der Leber und kann durch verschiedene Momente bedingt sein, von denen eines hochgradige Funktionsschwäche des Pankreas ist.

Die bisherigen Beobachtungen stimmen mit manchen Erfahrungen beim menschlichen Diabetes überein. Es gibt Fälle, bei denen von Anfang an eine ausgesprochene Beziehung der D-Ausscheidung zur Nahrungszufuhr besteht. Hingegen gibt es wieder andere, bei denen der nervöse Faktor im Anfang ganz in den Vordergrund tritt; eine Aufregung, ein Schreck etc. lässt massenhaft Zucker im Harn erscheinen, welcher wieder verschwindet, ohne dass die Patienten ihre reichlich kohlehydrathaltige Nahrung ändern. Dass es Mischfälle und Uebergänge gibt, braucht nicht erst betont zu werden.

Es scheint uns vieles dafür zu sprechen, dass auf Grund dieser Funktionsprüfung es tatsächlich gelingt, pankreatogene und nervöse Fälle wenigstens in gewissen Stadien voneinander abzugrenzen. Da in Analogie mit dem Zuckerstich die psychisch ausgelösten Erregungen wohl über die Nebennieren gehen, so kann man die letzteren Fälle wohl auch als adrenalinogene bezeichnen.

Ueber einen Punkt bringen unsere Untersuchungen keine Klarheit, nämlich über die Wirkung des hypothetischen inneren Pankreassekretes. Es scheint uns nur so viel daraus hervorzugehen, dass die einfache An-

1) Loewi, O., Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1908.

schauung, die Loewi und auch wir früher geäussert haben, den Verhältnissen nicht völlig gerecht wird. Loewi nahm an, dass vom Pankreas normalerweise Hemmungen nach den sympathischen Nerven ausgehen, und dass durch Minderung oder Wegfall derselben ein erhöhter Erregungszustand derselben resultiert; wir glaubten, dass Förderungen nach den autonomen Nerven ausgehen. Das Resultat beider Anschauungen wäre ein Ueberwiegen des sympathischen Tonus. Damit wird aber nicht erklärt, dass im aglykosurischen Zustand Adrenalin gar nicht glykosurisch zu wirken braucht, während gleichzeitig eine bedeutende Empfindlichkeit gegen kleine Mengen von Kohlehydrat, ja sogar gegen etwas grössere Eiweissmengen besteht. Es wäre also eine Korrektur unserer Anschauungen dahin vorzunehmen, dass das innere Sekret des Pankreas, wie Naunyn annahm, hauptsächlich den **Aufbau** der Kohlehydrate in der Leber beherrscht, die Erregung der sympathischen resp. der antagonistischen autonomen Nerven in der Leber aber den **Abbau**, und dass nur in höheren Graden der Pankreas-Insuffizienz der Einfluss auf den Tonus sympathischer resp. autonomer Nerven manifest wird, und umgekehrt nur hochgradige Tonusänderungen die Glykogenese beeinflussen.

b) Einfluss des Adrenalins auf Herz und Gefässsystem.

Wir haben im ganzen in ca. 60 Versuchen den Blutdruck nach Injektion von Adrenalin untersucht. In ganz wenigen Versuchen wurde 0,0005 Adrenalin subkutan gegeben; diese Versuche werden hier nicht berücksichtigt. In den Versuchen mit 0,001 Adrenalin wurde der Blutdruck vor der Injektion mehrere Male gemessen, dann nach der Injektion in Intervallen von 2 Min. durch ca. 10 Min. und dann in Intervallen von 5 Min. während einer halben bis $^3/_4$ Stunde oft sogar bis länger als eine Stunde. Wir haben von der genauen Wiedergabe der Versuchsprotokolle abgesehen und uns auf kurze Beschreibung der Blutdruckkurve beschränkt. Gleichzeitig mit dem Blutdruck wurde auch regelmässig der Puls gezählt und eventuell eine Arrhythmie notiert. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, genügt eine einmalige Messung des Blutdruckes kurze Zeit nach der Injektion nicht, um eine Blutdrucksteigerung auszuschliessen, da in den meisten Fällen der Anstieg ganz allmählich erfolgt. Unter den zahlreichen Versuchen haben wir nur in wenigen Fällen eine blutdrucksteigernde Wirkung vermisst. Wir erwähnen z. B. Fall 2 mit einer stark entwickelten Sklerodermie und den Fall 1 mit Meningitis cerebrospinalis. In beiden Fällen fand sich auch keine Wirkung auf den Puls, auch traten weder subjektive Beschwerden noch Zucker im Harn auf. Besonders sei erwähnt, dass in zwei Fällen von abklingender Tetanie keine pressorische Wirkung vorhanden war; auf diese werden wir noch später zu sprechen kommen.



Von den Fällen mit positiver Reaktion zeigt eine Gruppe ein ganz besonderes Verhalten, indem hier der Blutdruck unmittelbar nach der Injektion rasch ansteigt. Es sind dies die meisten Fälle von Tetanie und sonst noch 2 Fälle. Wir werden diese Gruppe später gesondert besprechen. Alle übrigen Fälle zeigen ein ganz charakteristisches Verhalten. Es steigt hier der Blutdruck nach der Injektion ganz allmählich an, erreicht in 8—10 Min. eine beträchtliche Höhe, hält sich dann auf dieser Höhe oder steigt allmählich noch weiter an und sinkt dann langsam wieder ab.

Der Puls zeigt in den meisten Fällen einen allmählichen Anstieg, nur in den später zu erwähnenden Fällen von akuter Tetanie ist der Anstieg sehr rasch. In manchen Fällen ist eine deutliche Pulsbeschleunigung überhaupt nicht zu bemerken, in anderen Fällen tritt zuerst eine deutliche Verlangsamung des Pulses auf und eventuell ausgesprochene Arrhythmie[1]). Meist findet sich dort, wo der Blutdruck stark ansteigt, auch eine starke Beschleunigung des Pulses. Eine Beziehung zur Glykosurie besteht nicht. Arrhythmie haben wir sowohl bei jungen als bei alten Versuchspersonen, sowohl bei geringerer, wie stärkerer Blutdrucksteigerung, sowohl bei positiver als bei negativer Glykosurie gefunden. In sehr vielen Fällen trat eine bedeutende Verstärkung der Herzaktion ein, die vom Patienten gefühlt und durch die Erschütterung der Brustwand auch objektiv wahrgenommen werden konnte. Ferner trat bisweilen Zittern auf, ausserdem oft Blässe des Gesichtes und in manchen Fällen der Haut des ganzen Körpers, bisweilen verbunden mit Kältegefühl. Besonders in den Fällen von akuter Tetanie war diese Blässe ausserordentlich stark. In den Fällen mit schwerem Diabetes mellitus und in einem Falle mit Lues cerebri und Diabetes insipidus zeigte sich eine deutliche Rötung des Gesichtes resp. die vorher schon bestehende Rötung verschwand nicht. Die Haut war immer sehr trocken, auch dann, wenn die Patienten vorher geschwitzt hatten. Nur in 2 Fällen waren, abgesehen von den Tetaniefällen die Erscheinungen etwas beunruhigend. In dem einen Falle 6 mit Spondylitis tbc. trat eine halbe Stunde nach der Injektion ein Schüttelfrost auf, in dem anderen Falle 5 mit myelogener Leukämie nach 2 Stunden. In beiden Fällen hat es sich um ältere Individuen mit rigiden Gefässen gehandelt; wir haben daher später von Versuchen an älteren Individuen überhaupt abgesehen. Bekanntlich geht dem Schüttelfrost immer eine Periode des Fröstelns mit stark kontrahierten Gefässen und blasser Haut voraus. Es tritt dadurch eine Wärmestauung ein, die sich später in profusen Schweissen ausgleicht. Es entspricht das Bild des Schüttelfrostes also vollkommen dem einer intensiven Reizung sympathischer Nerven.

1) Biedl u. Reiner, Pflügers Arch., Bd. 73, 1898, nehmen an, dass die im Tierexperiment häufig zu beobachtende Pulsverlangsamung auf eine reflektorische Vagusreizung zu beziehen ist. Vgl. auch 3. Mitteilung über Chemotaxis, S. 47, Diese Zeitschrift, Bd. 71, 1910.



Von den Versuchen bei Tetanie sei hier nur erwähnt, dass in den akuten Fällen die Blutdrucksteigerung ausserordentlich rasch auftrat, und dass die subjektiven Erscheinungen sehr stark ausgesprochen waren. Viele derselben kommen allerdings auf den durch die Injektion ausgelösten tetanischen Anfall. Ferner möchten wir hier nur erwähnen, dass gerade in diesen Fällen eine besondere Blässe des Gesichtes und der Haut des ganzen Körpers zu beobachten war. Wir können alle diese Versuche dahin zusammenfassen, dass kleine Dosen von Adrenalin beim Menschen, subkutan einverleibt, fast regelmässig eine Blutdrucksteigerung erzeugen, die sehr beträchtlich sein und sehr lange andauern kann.

Der menschliche Organismus verhält sich in dieser Beziehung anders als der des Hundes, bei welchem bekanntlich auch sehr grosse Dosen von Adrenalin subkutan keine Blutdrucksteigerung erzeugen. Wir haben uns selbst oft im Blutdruckversuche von dieser Tatsache überzeugt. Da beim Hunde ebenfalls bedeutende Kontraktion der Arteriolen eintritt, wie die immer zu beobachtende Blässe der Schleimhäute und die enorme Blutarmut der Muskeln anzeigt, so müssen hier ausgiebigere Gegenregulationen vorhanden sein[1]).

Die Blutdrucksteigerung ist beim Menschen bei weitem die konstanteste Adrenalinwirkung, während die Wirkung auf Glykosurie, Puls, Diurese und vielleicht auch auf das Leukozytenbild viel weniger konstant ist und noch mehr von einer bestimmten „Disposition“ abhängt. Da diese Wirkung sehr lange anhält, so ist nicht ausgeschlossen, dass man in Zuständen von Herzschwäche mit der subkutanen Zufuhr von Adrenalin günstige Wirkung erzielt. Soweit unsere Erfahrung bisher reicht, treten gerade in solchen Zuständen die unangenehmen Nebenwirkungen wie Herzklopfen, Kopfschmerzen etc. ganz in den Hintergrund. Nur bei älteren Leuten und Arteriosklerose wird man von einer Adrenalinmedikation besser absehen. In schweren Kollapszuständen dürfte wohl die intravenöse Applikation vorzuziehen sein.

Die bisweilen zu beobachtenden Kopfschmerzen dürften sich aus einer Hyperämie des Gehirnes resp. der Meningen erklären, da nach Adrenalinapplikation eine Veränderung in der Blutverteilung eintritt, indem das Blut hauptsächlich in das Wurzelgebiet der Pfortader, in die Leber und auch in das Gehirn gedrängt wird. Auch aus diesem Grunde dürfte bei älteren Individuen Vorsicht geboten sein, da möglicherweise eine Apoplexie erzeugt werden könnte.

c) Versuche mit Adrenalin bei Tetanie.

Die hier mitgeteilten Versuche sind grösstenteils von Falta und Rudinger ausgeführt und auf dem Kongress für innere Medizin (1909)

1) Wir möchten überdies nicht unerwähnt lassen, dass die Blutdruckmessung im Tierexperiment unter Narkose ausgeführt wird. Bei subkutaner Injektion ist die Wirkung auf den Blutdruck viel geringer und könnte eventuell durch die Narkose verdeckt werden.



vorläufig mitgeteilt worden. Mit gütiger Erlaubnis des Dr. Rudinger haben wir sie hier ausführlich wiedergegeben. Das Resultat dieser Untersuchungen lässt sich dahin zusammenfassen, dass im Zustande akuter Tetanie die Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck, auf die Herzaktion, auf die Gefässkontraktion und auch auf den tetanischen Zustand eine ausserordentlich starke ist. (Siehe Fall 33, 34, 35, 39). Während wir sonst nur ein allmähliches Ansteigen des Blutdrucks und der Pulszahl beobachteten, fanden wir bei den Fällen mit akuter Tetanie einen enorm raschen Anstieg. In 2 Minuten war meist schon das Höhestadium von Blutdruck und Pulszahl erreicht oder es trat wie im Fall 39 wenigstens in den ersten 2 Minuten ein sehr rascher Anstieg auf, der sich in weiteren 3 Minuten dann noch steigerte. Der Fall 39 ist überdies kein reiner Fall von Tetanie, da gleichzeitig auch Asthma bronchiale bestand. Es wäre nicht unmöglich, dass der durch das Asthma erzeugte hohe Tonus autonomer Nerven hier verlangsamend wirkte.

In allen diesen Fällen trat, wie schon erwähnt, auch eine akute Steigerung des tetanischen Zustandes ein. Das Chvosteksche Symptom wurde wesentlich deutlicher, ebenso das Trousseausche. Meist kam es zu typischen tetanischen Krämpfen sowohl der oberen als der unteren Extremitäten, in einzelnen Fällen auch zu Krämpfen der Bauchmuskeln, Interkostalmuskeln (Atemnot), der Kehlkopfmuskeln, fast in allen Fällen zu Parästhesien. Nun können bei einem latent tetanischen Zustand die verschiedensten Einflüsse einen akuten Anfall auslösen. F. Chvostek hat z. B. nach Tuberkulininjektion tetanische Krämpfe beobachtet. Rudinger hat im Tierexperiment nach Exstirpation mehrerer Epithelkörperchen unter dem Einfluss verschiedener Gifte Krämpfe auftreten sehen. Bei keinem dieser Eingriffe ist aber das Resultat so konstant, wie wir es nach Adrenalininjektion beobachteten, und jedenfalls steht fest, dass wir nach Adrenalininjektion nicht nur die tetanischen Symptome steigerten, sondern dass bei akuter Tetanie eine abnorme Stimmung des kardiovaskulären Apparates besteht, die in einer abnorm raschen und starken Wirkung des Adrenalins auf das Herz und die Arteriolen zum Ausdruck kommt. Wie weit aus diesem Phänomen auf eine Beteiligung sympathischer Nerven am Mechanismus der tetanischen Uebererregbarkeit geschlossen werden kann, zu erörtern, ist hier nicht der Ort. Wir verweisen diesbezüglich auf die Mitteilung von Falta und Rudinger.

In mehreren Fällen von abklingender Tetanie [Fall 36, 37, 38 39 (im späteren Stadium) und 40] vermissten wir diese abnorme Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck etc. Während wir nun in den Fällen mit akuter Tetanie keine Zuckerausscheidung auf Adrenalin fanden, trat in den erwähnten 5 Fällen deutliche Zuckerausscheidung auf. In dem einen dieser Fälle (39) wurde sowohl im akuten Anfall, als auch später untersucht, als nur noch das Chvosteksche Phänomen auf die abge-



klungene Tetanie hinwies. Während wir in diesem Falle im akuten Anfalle rasche und starke Blutdrucksteigerung, Arhythmie, die bekannte Wirkung auf das Leukozytenbild, keinen Zucker und keine Diurese fanden, trat später keine Wirkung anf den Blutdruck, geringe Wirkung auf den Puls, starke Diurese, starke Glykosurie und keine Wirkung auf das Leukozytenbild ein. Hier hat also eine Umstimmung des Organismus stattgefunden. Allerdings ist dieser Fall kompliziert, da im ersten Stadium asthmatische Erscheinungen bestanden, welche im letzteren Stadium viel weniger deutlich waren. Doch zeigen auch die beiden reinen Fälle von abklingender Tetanie dasselbe Verhalten.

Im Tierexperiment haben Eppinger, Falta und Rudinger[1]) im Zustand der latenten Tetanie eine starke glykosurische Wirkung des Adrenalins und eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker beobachtet, während im schweren tetanischen Anfall eine derartige Störung im Kohlehydratstoffwechsel nicht sicher nachweisbar war. Es wurde damals die Vermutung geäussert, dass im akuten Anfalle die Verbrennung von Zucker so bedeutend erhöht sein könne, dass es trotz gesteigerter Mobilisierung nicht zur Glykosurie käme[2]). Die eben mitgeteilten Beobachtungen lassen diese Vermutung als nicht unberechtigt erscheinen; es ist dies ein schönes Beispiel dafür, wie die so häufig beobachtete Dissoziation der einzelnen Wirkungen des Adrenalins zustande kommen kann. Jedenfalls zeigen alle Versuche zusammengenommen, dass im akuten Stadium der Tetanie der Organismus ausserordentlich adrenalinempfindlich ist, und dass wir nicht berechtigt sind, aus dem Ausbleiben der Glykosurie allein die Adrenalinempfindlichkeit abzulehnen. Endlich sei noch erwähnt, dass wir unter im ganzen 60 untersuchten Fällen noch 2 andere fanden, die auf Adrenalininjektion mit so rascher Steigerung des Blutdruckes reagierten. Der eine war ein Diabetes mellitus mit Bleischrumpfniere (Fall 32) und schon vorher leicht erhöhtem Blutdruck. Hier wurde die Injektion gleich beim Eintritt im Hinblick auf den Diabetes gemacht. Aus begreiflichen Gründen haben wir von einer Wiederholung solcher Versuche bei Schrumpfnierenkranken abgesehen. Es ist von Interesse, dass dies der einzige Fall von Diabetes mellitus ist, bei dem nur eine geringe Steigerung der Glykosurie auftrat (in Analogie mit den akuten Tetaniefällen)[3]). Der zweite Fall betraf einen Patienten mit Ankylostoma duodenale (Fall 31). Bekanntlich spielten Darmwürmer in der Aetiologie der Tetanie früher eine grosse Rolle. Wenn wir auch heute auf dem Standpunkte stehen müssen, dass

1) Eppinger, Falta und Rudinger, II. Mitteilung. Diese Zeitschrift. Bd. 67.

2) Auch an starke Beeinträchtigung der Diurese könnte gedacht werden. (Vergl. L. Pollak, Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 16.) Doch fanden wir starke Diurese.

3) Allerdings wäre hier auch möglich, dass die erkrankten Nieren nicht so rasch auf die Hyperglykämie reagierten.



Tetanie ohne Insuffizienz der Epithelkörperchen nicht zustande kommen kann, so dürfte doch andererseits in dem von ihnen produzierten Gift ein auslösendes Moment erblickt werden. Auch hier trat keine Glykosurie auf.

d) Die diuretische Wirkung des Adrenalins.

Wir haben in sehr vielen von unseren Versuchen auch auf die diuretische Wirkung des Adrenalins geachtet. Es war dies besonders im Hinblick auf die Beurteilung der Zuckerausscheidung von Wichtigkeit. Pollak[1]) hat beim Kaninchen zeigen können, dass nach Adrenalininjektion ganz beträchtliche Grade von Hyperglykämie auftreten können, ohne dass Zuckerausscheidung auftritt, nämlich dann, wenn keine Diurese in Gang kommt. Erst bei höheren Graden von Hyperglykämie wird in jedem Falle das Nierenfilter durchbrochen. Nun war uns schon in unseren Versuchen mit Infusion von Adrenalin-Kochsalzlösung aufgefallen, wie ungemein verschieden trotz der ganz genau gleichen Versuchsanordnung die einzelnen Tiere reagierten. Wir führten regelmässig vor Beginn des Versuches einen Katheter ein und grenzten den Harn in bestimmten Intervallen ab. Bei dem einen trat kurz nach dem Beginn der Infusion eine Harnflut ein, während bei anderen die Diurese nicht recht in Gang kam, ja sogar oft fast versiegte. Ein Parallelismus mit der Zuckerausscheidung liess sich dabei nicht konstatieren. Diese Erfahrung hat sich nun in unseren Versuchen am Menschen in weitgehender Weise bestätigt. Sie zeigen, dass die diuretische und glykosurische Wirkung des Adrenalins von einander dissoziieren können[2]).

Wir wollen hierfür einige Beispiele bringen. So finden wir im Falle 3 mit Vagusneurose nach Atropindarreichung 9,9 Zucker und keine Steigerung der Diurese. Umgekehrt finden wir im Falle 31 mit Ankylostoma sehr starke Diurese, aber keinen Zucker. Natürlich gibt es auch Fälle, bei denen sowohl Glykosurie wie Diurese positiv ist, z. B. Fall 39 mit Asthma und Tetanie im abklingenden Stadium, und Fälle, wo beides negativ ist, z. B. Fall 3 mit Vagusneurose vor der Atropindarreichung, oder der eben erwähnte Fall 39 im akuten Stadium der Tetanie. Eine besondere Beziehung zur Pilokarpinreaktion besteht ebenfalls nicht. Im Falle 3 mit Vagusneurose ist Adrenalindiurese negativ, Pilokarpin stark positiv. Im Fall 19 ist Pilokarpin stark positiv, Adrenalindiurese negativ. Endlich im Fall 10 ist beides positiv. Auch die diuretische Wirkung geht ebenso wie die glykosurische nicht mit der auf den Blutdruck parallel. Im Falle 31 mit Ankylostoma finden wir starke Blutdrucksteigerung und starke Diurese, im Falle 19 keine Diurese, starke Blutdrucksteigerung,

1) Pollak, L., Experimentelle Studien über Adrenalin-Diabetes. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. 1909.

2) Die Angabe, dass Adrenalin stark diuretisch wirken könne, ohne Glykosurie zu erzeugen, finden wir schon bei Pick und Pineles, Ueber die Beziehungen der Schilddrüse zur physiologischen Wirkung des Adrenalins. Biochem. Zeitschr. 12. 1908.

leichte Arrhythmie, im Falle 18 mit Diabetes mellitus enorme Diurese, keine Pulsbeschleunigung, sehr geringe Blutdrucksteigerung, gar keine subjektiven Empfindungen, im Falle 39 mit Asthma und akuter Tetanie enorme Blutdrucksteigerung und keine Diurese.

Eine gesonderte Besprechung bedürfen die Fälle von Diabetes mellitus. Wir finden hier einzelne Fälle, die auf Adrenalin absolut nicht mit gesteigerter Diurese reagieren, sowohl im glykosurischen als aglykosurischen Zustand, z. B. Fall 19, bei welchem die Harnmenge pro Stunde ganz gleich bleibt, die Zuckermenge fast um das Dreifache gesteigert wird. Umgekehrt finden wir in anderen Fällen enorme Adrenalindiurese, z. B. im Fall 16 und 18. Fall 18 ist deshalb besonders interessant, weil wir hier bedeutende Diuresesteigerung ohne Zuckerausscheidung beobachten können, ebenso im Falle 43 mit Akromegalie und Diabetes mellitus levis, bei dem die 24stündige Harnmenge von 950 ccm auf 2000 ccm anstieg.

Man nimmt an, dass die diuretische Wirkung des Adrenalins durch Erweiterung der Nierengefässe zustande kommt. Jedenfalls zeigen unsere Versuche, dass die Intensität der Reaktion der Nierengefässe völlig differieren kann von der anderer Gefässabschnitte. Auch für die Hirngefässe dürfte dies gelten, wie wir schon früher erwähnt haben. Besonders betonen möchten wir, dass wir die bei weitem intensivste diuretische Wirkung in Fällen von Diabetes mellitus gefunden haben, auch im Stadium der Aglykosurie (Fall 16, 18, 43). Ferner ist bemerkenswert, dass dies Fälle waren, die im Stadium der Glykosurie schon an sich eine bedeutende Diurese zeigten. Besonders war dies im Fall 18 ausgesprochen. Hier bestand noch viele Tage nach der Entzuckerung eine Diurese von 4 bis 5 Liter Harn pro die. Nun finden wir bekanntlich beim Diabetes mellitus durchaus nicht immer gesteigerte Diurese und nicht immer einen Parallelismus zwischen Harn- und Zuckerausscheidung. Gewiss finden wir dann, wenn die Zuckerausscheidung eine gewisse Menge überschreitet, meist auch gesteigerte Diurese; aber gerade bei den mittleren Graden der Zuckerausscheidung ist in den verschiedenen Fällen das Zuckerprozent sehr verschieden. Es sind Fälle nicht gar zu selten, die trotz 2 bis 3 pCt. Zucker dauernd nicht über einen Liter Harn pro die ausscheiden. Es ist also die Zuckerausscheidung sicher nicht die einzige und vielleicht auch nicht die Hauptursache der gesteigerten Diurese. Es dürfte vielmehr in vielen Fällen eine besondere Empfindlichkeit der Nierengefässe auf einen zirkulierenden Reiz (vielleicht Adrenalin) vorhanden sein. Jedenfalls geht aus unseren Versuchen hervor, dass bei manchen Diabetikern auch im aglykosurischen Zustand sich die Nieren in einem abnorm erregbaren Zustand befinden, von dem man bisher nichts gewusst hat.

Die Vorstellung, dass bei dem Zustandekommen der im Diabetes mellitus so häufig zu beobachtenden ausserordentlichen Diuresesteigerung sich auch das chromaffine System mit beteiligt, scheint uns schon aus



dem Grunde nicht unerwartet, weil ja bei der interstitiellen Nephritis, dem einzigen Zustande, bei dem wir bisher mit einiger Sicherheit von einer Ueberfunktion des chromaffinen Systems sprechen können, die Steigerung der Diurese zu den konstantesten Symptomen im Krankheitsbilde gehört. Hier kann ja bekanntlich das spezifische Gewicht auf sehr niedrige Werte herabgehen; auch die Fähigkeit, durch willkürliche Flüssigkeitsentziehung oder Zufuhr von Salzen den Harn zu konzentrieren, geht dem Schrumpfnierenkranken wie dem Diabetes insipidus ab[1]).

e) Zusammenfassung (Adrenalin).

Die Wirkung des Adrenalins im tierischen Organismus ist eine ungemein mannigfaltige. Neben den hier genauer besprochenen Wirkungen auf Puls, Blutdruck, Diurese und Glykosurie kommen noch in Betracht solche auf das Leukozytenbild und auf den Eiweiss- und Salzstoffwechsel[2]), die vorderhand im menschlichen Organismus noch nicht genauer studiert werden konnten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass alle diese Wirkungen erzeugt werden durch einen Reiz auf die Erfolgsorgane rein sympathischer Nerven, der im grossen Ganzen parallel geht mit dem Effekt elektrischer Reizung [Langley und Elliot[3])].

Aus unserem grossen Versuchsmaterial geht nun hervor, dass bei den von uns verwendeten Dosen ausserordentlich häufig eine Dissoziation der Wirkungen zu beobachten ist. Wir haben nur ganz wenige Fälle gesehen, bei denen alle die von uns hier genauer untersuchten Wirkungen nebeneinander gleich stark vorhanden waren. Das häufigste Symptom ist die Blutdrucksteigerung. Dadurch, dass sich nun an dieses Symptom einmal Glykosurie, ein andermal Diurese, ein drittes Mal Leukozytose usw. angliedern, kommen ungemein verschiedenartige Syndrome zustande. Nun ist aber die Dose in allen Fällen gleich. Wenn wir auch annehmen müssen, dass infolge verschieden starker lokaler Reaktion die Resorptionsgeschwindigkeit bei den einzelnen Individuen sehr verschieden sein kann, so kann darin nur einer von vielen Gründen für die verschiedene Intensität der Wirkung bei verschiedenen Individuen gesehen werden, kaum aber ein ausreichender Grund für die Dissoziation der Wirkungen bei ein und demselben Individuum. Die Ursache für diese kann nur in konstitutionellen Verschiedenheiten erblickt werden, die sich jetzt schon teilweise definieren lassen.

Es muss angenommen werden, dass die einzelnen Erfolgsorgane bei den einzelnen Individuen auf den gleichen Reiz in verschiedener Weise

1) Vergl. E. Mayer, Ueber Diabetes insipidus und andere Polyurien. Deutsches Archiv f. klin. Med. 82. 1905.

2) Vergl. III. Mitt. und W. Falta, Weitere Mitt. über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 30.

3) Manche Wirkungen, die direkt auf Erregung autonomer Nerven hinweisen, können indirekt erzeugt sein, z. B. die eventuell zu beobachtende Pulsverlangsamung.



reagieren und zwar dadurch, dass sie verschieden erregbar sind und dadurch, dass der antagonistische Tonus verschieden stark ist.

Wir möchten dies in einem Bild veranschaulichen: Die in die Zirkulation gelangenden Adrenalinmoleküle gleichen einer im Vorrücken begriffenen Gefechtslinie, von der einzelne Truppenkörper teils durch Terrainschwierigkeiten, teils durch verschieden starken Widerstand des Feindes nicht zur Wirkung gelangen. Die Zahl der Momente, welche die Erregbarkeit der sympathischen resp. den Widerstand der autonomen Nerven beeinflussen, dürfte sehr gross sein. Doch kann man heute wohl schon vermuten, dass der Funktionszustand der anderen Blutdrüsen durch die selektive Affinität der Hormone zu gewissen Organen und Gefässbezirken dabei besonders bedeutungsvoll ist. Endlich muss auch eine direkte Fernwirkung auf andere Blutdrüsen angenommen werden. Es dürfte diese nicht so sehr in den kurzfristigen Adrenalinversuchen als in länger dauernden Ueberfunktionszuständen in Betracht kommen, worauf wir im nächsten Kapitel ausführlich zu sprechen kommen.

III. Kapitel. Versuche mit Thyreoidin.

Es ist eine bekannte Erfahrung, dass die einzelnen Individuen auf Zufuhr von Schilddrüsensubstanz ausserordentlich verschieden reagieren. In manchen Fällen tritt alimentäre Glykosurie auf, die sich zu lange dauernder Glykosurie steigern kann; andere Individuen können durch Monate hindurch grosse Mengen von Thyreoidintabletten gebrauchen, ohne dass Störungen im Kohlehydratstoffwechsel bemerkbar werden. Bei einigen stellt sich ferner rasch Pulsbeschleunigung, Herzklopfen, eventuell Tremor, Angstgefühl ein, bei anderen bleibt monatelang Medikation von Schilddrüsensubstanz wirkungslos. Endlich ist auch die Wirkung auf den Fett- und Eiweiss-Stoffwechsel verschieden. Die bekannte Anwendung der Thyreoidintabletten in der Therapie der Fettsucht liefert dafür genügend Belege. Dies ist auch durch exakte Untersuchung des Gasstoffwechsels von Magnus-Levy festgestellt worden. Da man heute fast durchwegs die Tabletten von Borroughs-Welcome gebraucht, deren Gehalt an wirksamer Substanz konstant ist, so muss der Grund für die verschiedene Reaktion der einzelnen Individuen in einer verschiedenen Konstitution oder Disposition gesucht werden.

Zum erstenmale hat von Noorden in der 2. Auflage der Fettsucht diesem Gedanken in klarer Weise Ausdruck gegeben, indem er darauf hinwies, dass die Schilddrüsenmedikation besonders in jenen Fällen Erfolg verspreche, bei denen eine Herabsetzung der Oxydationen, also eine konstitutionelle Fettsucht besteht.

In den folgenden Versuchen waren wir bestrebt, einen Einblick in jene konstitutionellen Faktoren zu gewinnen, welche den Effekt der Schilddrüsenwirkung beeinflussen. Diese Fragestellung schien uns für die



Erkenntnis des ätiologischen Zusammenhanges der einzelnen Basedowschen Krankheitsformen aussichtsreich zu sein. Bekanntlich hat die grosse Vielgestaltigkeit des Basedowschen Symptomenkomplexes zur Aufstellung verschiedener Typen geführt (primärer und sekundärer Morbus Basedow, Formes frustes, Kropfherz, Basedowoid, sympathico- resp. vagotonische Typen etc.). Diese verschiedenen nosologisch oft ganz gut abgrenzbaren Typen auf eine gemeinsame Basis — die gesteigerte Schilddrüsenfunktion — zurückzuführen, ist zuerst von Möbius versucht worden, aber auch Möbius kennt den Hyperthyreoidismus nicht rückhaltlos an, sondern nimmt neben demselben die Produktion eines fehlerhaften Sekretes an. Andere Autoren fassen die Basedowschen Syndrome als Ausdruck einer Hypothyreosis auf. Man ging sogar so weit, Basedow-Fälle mit Thyreoidin zu behandeln, da man voraussetzte, dass bei ihnen nicht genügend normales Schilddrüsensekret vorhanden sei, um den Körper zuentgiften. Wir kommen auf diese Fragen bei der Besprechung unserer Versuche zurück.

Bei der Versuchsanordnung durfte der alimentäre Faktor nicht unberücksichtigt bleiben. Es ist bekannt, dass man den Verlust von Eiweiss und eventuell auch von Fett vermeiden kann, wenn man reichlich Eiweiss und N-freies Material, besonders Kohlehydrate zuführt. In früheren Versuchen an Hunden haben wir uns hiervon selbst überzeugt. Aehnliche Verhältnisse haben auch für die Steigerung der Eiweisszersetzung nach Adrenalininjektion Geltung.[1]) Wir haben daher alle unsere Versuche bei einer bestimmten Kost angestellt. Zuerst wurde (abgesehen von den Fällen mit Diabetes mellitus) auf alimentäre Glykosurie geprüft, Puls, Blutdruck mehrmals gemessen, auf einen eventuell bestehenden Tremor, auf das Chvosteksche Symptom geachtet, das Körpergewicht bestimmt, die Leukozyten differenziell gezählt, dann wurden durch 3 Tage 3 × 3 Thyreoidintabletten pro die verabfolgt. Wo weniger gegeben wurde, ist dies besonders bemerkt. Am 4. Tage wurden früh nochmals 3 Thyreoidintabletten gegeben und dann auf alimentäre Glykosurie geprüft, ferner wurden jetzt alle anderen Untersuchungen wiederholt.

Wir wollen zuerst den Einfluss des Thyreoidins auf den Kohlehydratstoffwechsel besprechen. Grawitz[2]) hat zuerst einen Fall von Diabetes mellitus beschrieben, bei dem Zufuhr von Schilddrüsensubstanz die Glykosurie steigerte. Hier handelte es sich aber um einen Fall von Diabetes mit Morbus Basedowii. Ferner gibt v. Noorden an, dass Thyreoidin in mehreren Fällen von Diabetes mellitus die Glykosurie steigerte. Zu dem gleichen Resultat kamen Fontana und Graselli[3]).

Wir haben im ganzen an 7 Diabetikern solche Versuche sowohl im Zustande geringer Glykosurie und im aglykosurischen Zustand, als auch bei reichlicher Zuckerausscheidung angestellt. Im ersteren Falle sehen

1) Vgl. W. Falta, Weitere Mitteilungen etc. Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 30.
2) Grawitz, Morb. Basedowii und Diabetes mellitus. Fortschr. d. Med. Bd. 15. 1897.
3) Fontana, V. e G. Graselli, Gaz. med. di Torino. 48. 34. 1897.

wir zweifellos unter dem Einfluss des Thyreoidins Auftreten von Zucker resp. Steigerung der Glykosurie. So tritt im Falle 12, welcher schon seit Wochen zuckerfrei ist, unter dem Einfluss von 3 × 2 Thyreoidintabletten pro die wieder D im Harn auf; am 3. Tag werden bereits 4 g ausgeschieden. Die D-Ausscheidung steigt nach Aussetzen des Mittels noch weiter an (7 resp. 9 g) und dauert im ganzen 7 Tage an, um dann bei gleichbleibender Kost wieder zu verschwinden. Wir haben bei demselben Patienten den Versuch später, als er schon längere Zeit zuckerfrei war, wiederholt. Der Patient bekam durch 4 Tage 3 × 2 Thyreoidintabletten; diesmal trat kein D auf. Am 4. Tage erhielt er 0,001 Adrenalin. Der Patient hatte bisher auf Adrenalin im aglykosurischen Zustand nicht mit D-Ausscheidung reagiert. Jetzt schied er 0,72 D aus. (Versuch vom 30. 7.)

Auch der Fall 11 war zuckerfrei. Schon am zweiten Tage der Thyreoidinmedikation war der Trommer + und diese positive Reaktion überdauerte die Darreichung des Thyreoidins mehrere Tage. Sehr stark war die Wirkung im Falle 65. Hier war durch zweimalige Gemüse- und Haferkur der Patient völlig entzuckert worden. Bei strenger Diät blieb er viele Tage zucker- und azetonfrei. Nun Thyreoidinversuch. Am 4. Tage 26 g, am 5. 85,3 g D (die geringe Steigerung der Eiweisszufuhr ist hierfür sicher nicht verantwortlich zu machen). Es wurde nun ein Gemüsetag und hierauf zwei Hafertage eingeschaltet, wodurch der Patient rasch zuckerfrei wurde. Ferner sehen wir im Falle 10 zu einer Zeit, als er bei strenger Kost (150 Fisch, 2 Eier, sonst Gemüse) wenig Zucker ausschied, die Glykosurie unter Thyreoidin deutlich ansteigen. In der Vorperiode wurden ausgeschieden 14,7 resp. 11,6 resp. 11,6 g; dann folgen 3 Tage mit je 3 × 2 Thyreoidintabletten — die D-Ausscheidung beträgt jetzt 28,0 resp. 15,1 resp. 33,6 g. Am nächsten Tage noch 22,4, dann wieder 11,4 g.

Hingegen ist die Wirkung des Thyreoidins auf die Glykosurie in Fällen mit reichlicher Zuckerausscheidung gering. So sehen wir im Falle 50 eine abfallende Zuckerkurve, deren Verlauf durch das Thyreoidin wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflusst wurde. Auch im Falle 19 steigt die Zuckerausscheidung nicht wesentlich an.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass bei Diabetikern im Stadium der Aglykosurie resp. geringer Glykosurie Thyreoidin Zuckerausscheidung hervorruft resp. dieselbe steigert; im Stadium reichlicher Glykosurie aber ist die Schilddrüsenkomponente meist zu gering, um einen deutlichen Ausschlag zu erzeugen.

Die Versuche an Diabetikern zeigen ferner, dass die glykosurische Wirkung des Thyreoidins mit der des Adrenalins nicht parallel geht.

So sehen wir im Falle 12 Thyreoidin positiv, Adrenalin negativ. Im Falle 19 ist die Thyreoidinwirkung hingegen nicht stark, die Adre-



nalinwirkung sehr intensiv. In anderen Fällen (10, 11) sind beide positiv. Dasselbe gilt auch von den nichtdiabetischen Fällen, die wir untersuchten. Im Falle 44 finden wir nach Thyreoidin die alimentäre Glykosurie positiv, Adrenalin erzeugt vorher keine Glykosurie. Im Falle 8 ist Adrenalin stark +, nach Thyreoidin tritt nur schwache alimentäre Glykosurie auf. In anderen Fällen (46, 3) sind beide negativ.

Auch eine antagonistische Wirkung gegenüber der Pilokarpinwirkung ist nicht vorhanden.

So finden wir im Falle 12 Pilokarpin +, Thyreoidin +. Im Falle 44 Pilokarpin stark positiv, nach Thyreoidin alimentäre Glykosurie positiv; desgleichen im Falle 8. Andererseits gibt es Fälle, die auf Thyreoidin mit Glykosurie reagieren, aber sich gegen Pilokarpin refraktär verhalten, z. B. Fall 11. Endlich ist auch weder ein Parallelismus noch ein Antagonismus mit resp. gegenüber der Pituitrinwirkung zu konstatieren. Fall 8: Thyreoidin, alimentäre Glykosurie positiv, Pituitrin positiv; Fall 44: Thyreoidin, alimentäre Glykosurie positiv, Pituitrin negativ; Fall 61; Thyreoidin, alimentäre Glykosurie negativ, Pituitrin stark positiv.

Es dürfte daraus zur Genüge hervorgehen, dass die glykosurische Wirkung des Thyreoidins von irgend einer Stimmung des vegetativen Nervensystems nicht wesentlich beherrscht oder von ihr abhängig ist. Es spricht vielmehr vieles dafür, dass sie hauptsächlich durch die Beziehung der Thyreoidea zum Pankreas bestimmt wird, sei es, dass die Schilddrüse die innere Sekretion des Pankreas hemmt, sei es, dass sie die Wirkung des inneren Pankreassekretes irgendwo (z. B. in der Leber) abschwächt. Der Hyperthyreoidismus führt so zu einer latenten Insuffizienz des Pankreas, die sich zuerst nur bei grosser alimentärer Anforderung äussert (alimentäre Glykosurie), bei höheren Graden der Insuffizienz auch bei gewöhnlicher Kost zutage tritt (spontane thyreogene Glykosurie). Mit dieser Anschauung wäre in Einklang, dass bei der thyreogenen Glykosurie der alimentäre Faktor eine grosse Rolle spielt, während er bei der Adrenalinglykosurie von untergeordneter Bedeutung ist. Bei hohen Graden der Pankreasinsuffizienz (bei schweren Diabetikern mit reichlicher Glykosurie) oder gar nach völliger Exstirpation des Pankreas tritt der thyreogene Faktor ganz zurück. Auch bei echtem Diabetes — kombiniert mit Morbus Basedowii — spielt der thyreogene Faktor in Bezug auf die Glykosurie nur eine geringe Rolle (kein Einfluss der Schilddrüsenbestrahlung auf die D-Ausscheidung). Andererseits sah Falta[1]) bei mit alimentärer oder spontaner Glykosurie einhergehenden Fällen von Morbus Basedowii die Glykosurie sofort verschwinden und in wenigen

1) Falta, Ueber Glykosurie und Fettstühle bei Morbus Basedowii. l. c.

Tagen eine bedeutende Toleranz auftreten, wenn durch Bestrahlung der Schilddrüse der thyreogene Faktor ausgeschaltet wurde, oder spontan die Schilddrüse ihre gesteigerte Funktion einstellte (Fall 7 bei Falta).

Nach dieser Auffassung müsste eine solche Störung im Kohlehydratstoffwechsel besonders dann bemerkbar werden, wenn der Hyperthyreoidismus akut einsetzt; es würde damit übereinstimmen, dass die von Falta mitgeteilten Fälle von thyreogener Glykosurie bei Morbus Basedowii meist nach einem Trauma sich entwickelten. Andererseits wäre zu erwarten, dass durch eine so plötzlich einsetzende Ueberfunktion der Schilddrüse das Pankreas zwar zuerst sich insuffizient erweist, dann aber gewissermassen zu einer grösseren Leistungsfähigkeit erzogen wird und später auch bedeutenden Anforderungen gewachsen ist. Zu dieser Anschauung stimmt, dass der von Falta beschriebene Fall 4 (unser Fall 47), der mit dem Einsetzen des Hyperthyreoidismus spontane Glykosurie zeigte, nach mehreren Monaten auch auf 3 tägige Thyreoidinmedikation nicht mehr mit alimentärer Glykosurie reagierte. Auch beim Myxödem ist für gewöhnlich keine Glykosurie nach Schilddrüsenmedikation zu erwarten. So sehen wir im Falle 42, bei dem nach jahrelang bestehender Akromegalie sich leicht myxödematöse Erscheinungen eingestellt hatten, nach Thyreoidin keine alimentäre Glykosurie auftreten. Im Falle 40, bei dem Tetanie mit Myxödem kombiniert ist, ist die Thyreoidinprobe ebenfalls negativ. Doch wäre es nicht unmöglich, dass auch in Fällen von Myxödem reichliche Thyreoidinzufuhr zur Glykosurie führt [Ewald[1])], wenn gleichzeitig eine hochgradige Funktionsschwäche des Pankreas besteht.

Wenn wir nun auch den Einfluss der Schilddrüse auf den Kohlehydratstoffwechsel hauptsächlich durch ihre Fernwirkung auf das Pankreas erklären möchten, so lässt sich doch, wie schon in der ersten Mitteilung angenommen wurde, eine Fernwirkung derselben auf das chromaffine System nicht ablehnen. Zwar wurde angegeben[2]), dass die glykosurische Wirkung des Adrenalins bei normalen Hunden durch vorherige Schilddrüsenbehandlung sich nicht wesentlich steigern lasse. Hingegen sieht man den fördernden Einfluss des Schilddrüsensekretes zweifellos in Fällen, wo Adrenalin bisher unwirksam war. So wurde in der ersten Mitteilung beschrieben, dass schilddrüsenlose Hunde, die auf Adrenalin nicht mit Glykosurie reagierten, diese Fähigkeit durch Behandlung mit Schilddrüse wieder erhielten. Pollak[3]) beschrieb ferner einen Fall von Morbus Adissonii, bei dem Adrenalin erst nach Vorbehandlung mit Thyreoidin Glykosurie erzeugte, und endlich sehen wir im Falle 11 mit Diabetes mellitus, bei dem Adrenalin im aglykosurischen

1) C. A. Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 2 u. 3.

2) Falta, Ueber Glykosurie und Fettstühle etc. l. c.

3) L. Pollak, Untersuchungen bei Morbus Addis. Wiener mediz. Wochenschr. 1910. No. 15.



Stadium wirkungslos war, nach Vorbehandlung mit Thyreoidin deutliche Adrenalinglykosurie auftreten[1]).

Das konstanteste Symptom, welches wir nach der Thyreoidinprobe beobachteten, war die Pulssteigerung. Wir haben eine Steigerung nur in wenigen Fällen vermisst. Meist war sie sogar recht beträchtlich. Nicht uninteressant ist, dass im Falle 47 (Basedow peractus) nicht nur die Glykosurie, sondern auch eine Steigerung der Pulsfrequenz ausblieb. Auch diese Beobachtung spricht dafür, dass durch den vorausgegangenen Hyperthyreoidismus die Gegenregulationen besonders stark entwickelt werden.

Eine besondere Berücksichtigung verdient das Verhalten des Blutdrucks. Wir gelangen damit auf ein viel umstrittenes Gebiet der experimentellen Pathologie. Schon von den Forschern, die sich zuerst mit dem Einfluss der Schilddrüse auf den kardiovaskulären Apparat beschäftigten, wurde angegeben, dass intravenöse Einverleibung von Schilddrüsenextrakt Blutdrucksenkung erzeuge (Schäfer, Haskovec, Georgiewsky, Guinard und Martin, Fenyvessy[2])].

In der Deutung dieser Wirkung gehen die Ansichten der einzelnen Autoren auseinander, von allen wurde aber angenommen, dass es sich hier um eine für die Schilddrüse spezifische und physiologischerweise bedeutsame Wirkung handele; auch spielt diese Tatsache in allen theoretischen Vorstellungen, die über die Bedeutung der Schilddrüse für die Regulation des Blutdrucks geäussert wurden, eine grosse Rolle. In jüngster Zeit ist diese Lehre heftig angegriffen worden. v. Fürth und Schwarz[3]) weisen darauf hin, dass von manchen Autoren auch die entgegengesetzte Wirkung, nämlich eine Blutdrucksteigerung nach intravenöser Einverleibung von Schilddrüsenextrakt, beobachtet wurde (Heinatz, Livon, endlich Patta (nur gelegentlich)]. Die Wirkung sei also nicht konstant, auch gelang es v. Fürth und Schwarz, nahezu gleichzeitig mit Lehmann und Gautrelet eine blutdrucksenkende Substanz aus Schilddrüsen zu isolieren und sie als Cholin zu identifizieren. Da sich nun Cholin nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in vielen anderen Organen findet, so halten es v. Fürth und Schwarz für fraglich, ob die blutdrucksenkende Wirkung des Schilddrüsenextraktes spezifisch sei, und ob diese Substanz überhaupt unter physiologischen Verhältnissen zur Wirkung gelange. Es scheint uns, dass intravenöse Versuche überhaupt wenig geeignet sind, über die schwierigen Fragen Aufschluss zu geben.

1) Asher (Internation. Kongr. f. Physiol., Wien 1910) zeigte neuerdings, dass auch die pressorische Wirkung des Adrenalins durch Reizung der sekretorischen Schilddrüsennerven verstärkt wird.

2) Literatur siehe bei v. Fürth, Ueber die Beziehungen der Schilddrüse zum Zirkulationsapparat. Ergebnisse der Physiol. 1909. 8. Jahrg.

3) v. Fürth u. Schwarz, Ueber die Natur der blutdruckerniedrigenden Substanz in der Schilddrüse. Pflügers Arch. 1908. Bd. 124.



So lange wir nur mit Extrakten und nicht mit chemisch charakterisierten Substanzen arbeiten, lässt sich nicht ausschliessen, dass wir im Extrakt Substanzen mit injizieren, welche unter physiologischen Verhältnissen nicht oder wenigstens nicht in dieser Form in die Blutbahn sezerniert werden. Ferner kompliziert die unvermeidliche Anwendung der Narkose die Verhältnisse ganz bedeutend. So fand Patta nach Injektion von Schilddrüsenextrakt statt Senkung bisweilen Drucksteigerung, und zwar nur dann, wenn er Chloroform zur Narkose benützte. Hingegen ist anzunehmen, dass die perorale Einverleibung von Schilddrüsensubstanz den physiologischen Verhältnissen ganz nahe kommt. Denn

1. lehrt uns die Erfahrung, dass wir fast alle beim Hyperthyreoidismus zu beobachtenden Symptome auf diese Weise hervorrufen können (siehe später);

2. gelingt es, alle nach Exstirpation der Schilddrüse auftretenden Ausfallserscheinungen durch Verfütterung von Schilddrüse zu beheben, und

3. sprechen auch phylogenetische Forschungen dafür, dass das Schilddrüsensekret durch kurze Einwirkung der Verdauungssäfte an Wirksamkeit nicht wesentlich einbüsst, da bei niederen Tierklassen (Fischen) die Drüse noch einen Ausführungsgang besitzt, durch den das Sekret sich in den Verdauungsschlauch ergiesst. Es dürfte sich aber auch gegen den umgekehrten Schluss, dass alle Erscheinungen, die nach peroraler Einverleibung von Schilddrüsensubstanz auftreten, spezifische, unter Umständen nur gesteigerte funktionelle Wirkungen der Schilddrüse darstellen, kein ernstlicher Einwand finden lassen.

Wir haben unsere Untersuchungen über die Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf den Blutdruck in folgender Tabelle zusammengestellt:

Nr.	Diagnose	Blutdruck (nach Gärtner)	
		vorher	nachher
3	Vagusneurose	80	70
8	Multiple Sklerose	115	115
40	Tetanie, Myxödem	108	98
41	Tumor hypophyseos	75	75
44	Rachitis tarda	110	95
46	Infantilismus, hämorrhagische Diathese	95	65
47	Morbus Basedowii (peractus)	125	110
49	Morbus Basedowii (forme fruste)	120	100
51	Chorea, Vitium cordis	95	95
53	Adipositas dolorosa	135	90
61	Morbus Basedowii (alt)	130	95
66	Morbus Basedowii (forme fruste)	145	95

Aus der Tabelle ergibt sich, dass in 12 Versuchen an verschiedenen Individuen 9 mal sehr deutliche, oft sogar eine sehr beträchtliche Senkung eintrat. In 3 Fällen blieb der Blutdruck gleich. Im Falle 66 haben wir die Wirkung länger verfolgt. Die Blutdruckkurve zeigt folgenden Verlauf: 145, 9 Tabletten 145, 9 Tabletten 110, 9 Tabletten 125, 3 Tabletten 95, 105, 100, 110, 110, 140, 140,



145. Die Blutdrucksenkung überdauerte also die Schilddrüsenmedikation um volle 4 Tage.

In mehreren Fällen haben wir gleichzeitig den Blutdruck nach Riva-Rocci mit der v. Recklinghausenschen breiten Manschette gemessen. Hier zeigt sich meist nur eine unwesentliche Senkung. Diese Befunde lassen sich wohl am besten so deuten, dass unter dem Einfluss der Hyperthyreoidisation das Blutdruckgefälle vom Zentrum zur Peripherie zunimmt, und dies durch Herabsetzung des Tonus im peripheren Gefässsystem bedingt wird. Damit stimmt überein, dass wir in allen Versuchen, in denen Senkung des peripheren Blutdrucks eintrat, den Puls weich und leicht celer fanden, wie dies auch bei Morb. Basedowii häufig der Fall ist und dass die Haut des ganzen Körpers gerötet war und sich warm anfühlte.

Auf eine genaue Analyse dieser Erscheinungen soll in einer späteren Mitteilung eingegangen werden, ferner auf die Frage, ob diese Wirkung der Schilddrüsensubstanz auf den Gehalt an Cholin oder an anderen Substanzen beruht oder ob sie an den Jodgehalt der Schilddrüse gebunden ist. Wir glauben hier wenigstens so viel sagen zu können, dass diese Versuche eine experimentelle Stütze für die durch die klinische Beobachtung gebotene Annahme darstellen, dass dem unter physiologischen Verhältnissen in die Blutbahn gelangenden Schilddrüsensekret ein wichtiger Einfluss auf die Blutdruckregulation und den Tonus der Gefässe zukommt. Da nach unserer Anschauung hauptsächlich das Blutdruckgefälle beeinflusst wird, so ist es begreiflich, dass wir bei Morbus Basedowii trotz Steigerung der Herzaktion den Blutdruck in der Art. brachialis meist nicht erhöht, oft sogar erniedrigt finden.

Wir haben nun über einen Befund zu berichten, den wir wohl mit Recht als höchst eigenartig bezeichnen können. Die Diabetiker reagierten nämlich auf die Schilddrüsenzufuhr anders als alle andern von uns untersuchten Fälle. Schon der Umstand, dass nur die Diabetiker dieses besondere Verhalten zeigten, obwohl wir sonst die verschiedenartigsten Zustände untersuchten, spricht dafür, dass dieser Befund in der Eigenart des Diabetes mellitus selbst begründet sein muss und an der allgemeinen Giltigkeit des eben ausgesprochenen Satzes nichts ändert.

Nr.	Diagnose	Blutdruck*) vorher	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11. Tag
12	Diab. mellit.	75	(9 Tabl.) —	(9 T.) —	(9 T.) —	(9 T.) 90	—	—	—	—	—	—	—
12	Diab. mellit.	80	(6 Tabl.) 80	(6 T.) 80	(6 T.) 90	(6 T.) 94	95	100	103	85	90	80	80
50	Diab. mellit. Nephritis	65	(9 Tabl.) —	(9 T.) —	(9 T.) —	(3 T.) 75	—	—	—	—	—	—	—
11	Diab. mell. lev.	90	(9 Tabl.) —	(9 T.) —	(9 T.) —	(3 T.) 140	145	145	nach 8 Tagen noch 120, dann Abfall zur Norm.				
65	Diab. mellit.	80	(9 Tabl.) 80	(9 T.) 93	(9 T.) 95	100	105	105	108	112	105	—	später 80

*) Nach Gärtner und Riva Rocci.

In allen 5 Versuchen an 4 verschiedenen Diabetikern trat nach Schilddrüsenzufuhr eine deutliche Steigerung des Blutdruckes ein, die die Schilddrüsenmedikation um viele Tage überdauerte. Die Drucksteigerung liess sich an der zunehmenden Härte des Pulses auch deutlich fühlen. Man könnte zur Erklärung dieser Tatsachen daran denken, dass von der Schilddrüse depressorische und weniger wirksame pressorische Substanzen abgegeben würden und dass bei einer abnormen, dem Diabetes zukommenden Stimmung des kardiovaskulären Apparates die Wirkung der letzteren die der ersteren überwiege. Nach allen Erfahrungen, die wir über den Mechanismus der Blutdrucksteigerung bisher besitzen, ist anzunehmen, dass pressorische Substanzen sympathikotrop sind. Nun ist zweifellos, dass das Schilddrüsensekret sympathikotonisierende Wirkungen ausübt; hingegen kann nicht ohne weiteres eine besondere Empfindlichkeit der Diabetiker sympathikotropen Substanzen gegenüber angenommen werden. Zwar fanden wir die diuretische Wirkung des Adrenalins auch im aglykosurischen Zustand gesteigert. Von der glykosurischen Wirkung traf dies aber im aglykosurischen Zustand meist nicht zu und endlich — was von entscheidender Bedeutung ist — konnte in unseren zahlreichen Versuchen an Diabetikern weder im glykosurischen noch aglykosurischen Zustand eine besonders starke Wirkung des Adrenalins auf Blutdruck und Puls beobachtet werden (wie dies z. B. bei der akuten Tetanie der Fall war, vgl. I. Kapitel). Wir möchten daher die Annahme für viel wahrscheinlicher halten, dass hier eine abnorm starke Wirkung des Thyreoidins auf das chromaffine System oder auf das seine Funktion regulierende Zentrum in der Medulla oblongata vorliegt, wodurch die Sekretion desselben gesteigert und der Tonus der sympathischen Erfolgsorgane erhöht wird. Dafür spricht ja auch, dass wir im aglykosurischen Zustand (Fall 11) Adrenalin erst nach Vorbehandlung mit Thyreoidin glykosurisch wirksam fanden. Diese Fernwirkung auf das chromaffine System müsste so gross sein, dass sie den direkten depressorischen Effekt des Thyreoidins überkompensiert. Wenn diese Auffassung, für die Vieles spricht, sich bewahrheitet, so muss das chromaffine System oder das in der Medulla oblongata gelegene Zentrum, von dem aus die Entladung der chromaffinen Zellen erfolgt, sich beim Diabetes mellitus, und zwar auch bei den leichten Formen desselben, in einem Zustand erhöhter Erregbarkeit befinden und damit wäre der gesuchte Beweis erbracht, dass sich dieses System direkt oder indirekt am Zustandekommen des Diabetes mellitus beteiligt

Von den übrigen Wirkungen der Thyreoidinmedikation möchten wir kurz Folgendes berichten. Die Beeinflussung der Schweissbildung war bei verschiedenen Individuen sehr verschieden. Einerseits trat eine Verminderung der Schweisse auf, so im Falle 50 (Diab. mell.) und im Falle 8 (multiple Sklerose). In beiden Fällen war dieser Effekt ganz



augenscheinlich. Umgekehrt sahen wir im Falle 47 (Morb. Based. peract.), im Falle 61 (alter Based.), im Falle 52 (Vitium cordis mit Hypertonie) und im Falle 3 (Vagusneurose) eine starke Vermehrung der Schweisse. Eine besondere Beziehung dieses Verhaltens zur Erregbarkeit sympathischer oder autonomer Nerven lässt sich aus diesen Versuchen nicht herleiten, da sowohl Fall 47 wie Fall 8 auf Pilokarpin deutlich reagierten. Bei Morb. Basedowii gehören die Schweisse bekanntlich zu den häufigsten Symptomen. Es gibt aber auch seltene Fälle mit Verminderung der Schweisse. Schon Chvostek sen.[1]) erwähnt einen solchen Fall. Bei Kocher[2]) sind 4 Fälle angeführt, deren Haut trocken war, ohne dass Myxödem bestand. In sehr vielen Fällen traten reissende Schmerzen in den Gliedern und auch Kopfschmerzen auf, wie dies in der Literatur schon mehrfach beschrieben wurde. Auch bei Morbus Basedowii finden sich nicht selten Schmerzen (vgl. A. Kocher, a. a. O.). In einzelnen Fällen entwickelte sich Tremor; besonders bemerkenswert ist, dass im Falle 3 mit Vagusneurose, der an hochgradiger spastischer Obstipation litt, und bisher nur harte mit tiefen, von der Einschnürung der Haustren herrührenden Furchen versehene Stühle entleert hatte, am 3. Tage der Thyreoidinmedikation 2 geformte, weiche Stühle entleert wurden, welche gar keine Einschnürungen zeigten. Auch Fall 61 mit Morbus Basedowii entleerte während der Thyreoidinmedikation täglich 2 weiche Stühle, während vorher immer nur 1 Stuhl von normaler Konsistenz entleert wurde. Auftreten des Chvostekschen Phänomens oder eine Verstärkung desselben wurde niemals beobachtet. Endlich sei erwähnt, dass im Falle 61 eine leichte Aufgeregtheit eintrat und im Falle 49 sich eine depressive Stimmung mit Selbstmordgedanken vorübergehend einstellte. Im ersteren Falle handelte es sich um einen schon seit langem bestehenden und früher schon mit starken Aufregungszuständen einhergehenden Morbus Basedowii, im letzteren Falle um eine Forme fruste, bei deren Entwickelung schwere psychische Depression mit Selbstmordideen sich eingestellt hatte. Derartige Intoxikationspsychosen durch Schilddrüsenmedikation sind bisher von Boinet[3]) (1 Fall) und Parhon und Marbe[4]) (2 Fälle) beschrieben worden, auch Magnus-Levy erwähnt sie. In einzelnen Fällen trat eine Abnahme des Körpergewichtes um ein halbes bis ein Kilogramm ein, in anderen blieb das Gewicht gleich, in manchen trat sogar eine leichte Zunahme auf. Also auch in dieser Beziehung starke individuelle Verschiedenheiten. In ein-

1) Chvostek sen., Weitere Beitr. z. Path. u. Ther. d. M. Based. Wiener med. Zeitung. 1878.

2) Kocher, A., Ueber Morb. Based. Mitteilg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. IX. 1902.

3) Ed. Boinet, Mal de Basedow avec troubles psychiques provoqués par l'ingestion de corps thyréoide en excès. Rev. neurol. VII. 1899.

4) Parhon et Marbe, Contribut. à l'étude des troubles mentaux de la Mal de Basedow. L'Encéphale. No. 5. 1906.



zelnen Fällen nahm der Halsumfang deutlich ab. Bei Kröpfen beobachtet man nicht selten unter Schilddrüsenmedikation ein ähnliches Verhalten.

Endlich seien noch einige Bemerkungen über die Veränderungen des Leukozytenbildes hinzugefügt. In der Literatur finden sich Angaben, dass durch Verfütterung von Schilddrüsenextrakt eine relative Vermehrung der mononukleären Zellen auftrete. Bertelli hat sowohl im Tierexperiment als am Menschen zahlreiche Versuche angestellt, die diese Angabe durchaus bestätigen. Darüber wird in einer späteren Mitteilung ausführlich berichtet werden. Mit diesen Beobachtungen stimmt überein, dass in den meisten Fällen von Morbus Basedowii sich eine ausgesprochene Mononukleose findet. Nur in einzelnen Fällen, die im Sinne von Eppinger und Hess als sympathikotonische anzusprechen sind, hat Kostlivy[1]) und Bertelli die Mononukleose vermisst. In unseren Versuchen haben wir auch fast regelmässig unter dem Einfluss der Schilddrüsenmedikation eine deutliche relative Zunahme der mononukleären Zellen im Blute gefunden. Die Einwirkung auf die Eosinophilen war weniger konstant.

Nur eine Gruppe von 4 Fällen (40, 41, 42, 47) macht von diesem eben geschilderten Verhalten eine Ausnahme Hier tritt eine „paradoxe“ Wirkung auf, d. h. eine relative Vermehrung der neutrophilen Zellen. Von diesen 4 Fällen zeigten zwei (Fall 40, 42) deutlich myxödematöse Symptome. Bei einem derselben (Fall 42) bestand seit vielen Jahren Akromegalie, bei dem 4. Fall (41) handelte es sich um einen grossen Tumor hypophyseos. Bertelli wird über diese Fälle ausführlich berichten. Sie deuten auf einen Zusammenhang von Erkrankung der Thyreoidea und Vergrösserung der Hypophyse hin. Wir möchten diese wenigen Befunde vorderhand zu folgendem Satze formulieren. Hyperthyreoidismus erzeugt meist Mononukleose, welche durch Thyreoideamedikation noch gesteigert werden kann; Hypothyreoidismus erzeugt ebenfalls leichte Mononukleose, welche durch Thyreoideamedikation gebessert oder beseitigt wird. Sehr instruktiv ist in dieser Beziehung Fall 40, dessen Blutbild nach monatelanger Schilddrüsenmedikalion wieder normale Zusammensetzung zeigte (auch mehrere Fälle aus der Literatur).

Wenn wir nun unsere Versuche mit Thyreoidin überblicken, so lässt sich unschwer erkennen, dass in der Mannigfaltigkeit des Effektes eine weitgehende Analogie mit den Adrenalinversuchen besteht. Wir finden:

1. dass die Gesamtwirkung bei den einzelnen Individuen sehr verschieden intensiv ist;

2. dass die durch das Thyreoidin erzeugten Symptome sehr mannigfaltig sind (Wirkung auf den kardiovaskulären Apparat, auf das Nervensystem, auf das Leukozytenbild, auf den Stoffwechsel etc.).

1) Kostlivy, Ueber chronische Thyreotoxikosen. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie. 21. 1910.



3. dass die einzelnen Qualitäten der Wirkung in den verschiedenen Fällen weit von einander dissoziieren können, wodurch ganz differente Syndrome entstehen, und endlich

4. dass in bestimmten Zuständen der Effekt ein paradoxer sein kann (z. B. Blutdrucksteigerung beim Diabetes, Vermehrung der Neutrophilen beim Hypothyreoidismus).

Ebenso wie in den Adrenalinversuchen müssen wir auch hier die Ursache für die Mannigfaltigkeit der Wirkung in einer verschiedenen Konstitution der Versuchspersonen erblicken. Von den Faktoren, welche in ihrer Gesamtheit die Konstitution bedingen, sind auch hier hauptsächlich Erregungszustände des vegetativen Nervensystems und in letzter Linie die Reaktionsfähigkeit resp. der Gesamtzustand des hormonopoetischen Apparates zu nennen.

Die Symptome resp. Syndrome, welche nach Schilddrüsenmedikation auftreten, finden sich fast alle bei den in der menschlichen Pathologie vorkommenden Zuständen von Hyperthyreoidismus wieder (Herzklopfen, starkes Blutdruckgefälle, Tachykardie, Abmagerung, Glykosurie, Mononukleose, „weiche“ Stühle, Veränderung der Schweisssekretion usw.). Die erzeugten Syndrome stellen gewissermassen Miniaturbilder der Basedowschen Syndrome dar. Da die einverleibte Schilddrüsensubstanz und die Applikationsweise vollkommen einheitlich sind, so geht daraus hervor, dass die grosse Mannigfaltigkeit der hyperthyreoidalen Syndrome, ja selbst paradoxe Reaktionen, in keiner Weise zur Annahme eines Dysthyreoidismus berechtigen, sondern dass nur der Boden, auf den die Ueberfunktion einwirkt, hierfür verantwortlich zu machen ist. Ein eklatantes Beispiel hierfür bietet die Beobachtung depressiver psychischer Alterationen (Fall 49) nach Schilddrüsenmedikation. Sie zeigt, dass Stern[1]) in der Annahme Recht hat, dass schwer neurasthenische und nervös belastete Individuen auf den Hyperthyreoidismus anders reagieren als vorher Nervengesunde, ebenso möchten wir dies von Individuen annehmen mit hauptsächlich den kardiovaskulären Apparat betreffenden degenerativen Zuständen, die der endemische Kropf häufig erzeugt. Bei jenen treten die psychischen Alterationen, bei diesen der Einfluss auf die Herztätigkeit in den Vordergrund. Ueber die Ursache des Hyperthyreoidismus wissen wir nichts. Es ist aber anzunehmen, dass auch die Ueberfunktion nervösen Einflüssen unterliegt, und begreiflich, dass bei degenerierten Schilddrüsen floride Ueberfunktion nicht so häufig zu beobachten ist (Seltenheit des floriden Basedow in Kropfgegenden). Wenn auch die nosologische Abgrenzung der hyperthyreoidalen Zustände aus praktischen Gründen geboten ist, so darf uns dies an der einheitlichen Auffassung nicht hindern, dass ihnen allen eine Nebenfunktion der Schilddrüse zugrunde liegt.

1) Stern, R., Differentialdiagnose u. Verlauf des Morb. Based. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 29. 1909.



IV. Kapitel. Versuche mit Pituitrinum infundibulare.

Das Extrakt aus dem hintern nervösen Anteil der Hypophyse wirkt bei intravenöser Applikation blutdrucksteigernd und stark diuretisch (Oliver und Schäfer). Bisweilen tritt Pulsverlangsamung und Arrhythmie ein[1]). Es steigert ferner die Erregbarkeit der autonomen Blasennerven[2]) und erzeugt bei besonderer Disposition der Versuchstiere Hyperglobulie und Mononukleose. In unseren Versuchen haben wir das Pituitrinum nur subkutan verabfolgt, unsere Absicht war zu sehen, ob Individuen mit bestimmten Krankheiten eine besondere Reaktionsfähigkeit auf diese kleine Dose (2 ccm) zeigen. Hier soll nur auf die diuretische Wirkung eingegangen werden.

Unsere Versuche ergeben:

1. Die diuretische Wirkung des Pituitrinum infundibulare geht mit der diuretischen Wirkung des Adrenalins parallel, z. B. Fall 3 (Vagusneurose) Pituitrin negativ, Adrenalindiurese negativ, Fall 10 (Diabetis mellitus) beide schwach positiv, (beide im glykosurischen Zustand), Fall 18 (Diabetes mellitus) beide stark positiv, Adrenalindiurese: 138—470—314 ccm im glykosurischen Zustand. Pituitrindiurese: 116—233—103 ccm im aglykosurischen Zustand und Adrenalindiurese: 88—300—100 ccm im aglykosurischen Zustande. Fall 39 (Asthma und Tetanie im latenten Zustande) beide deutlich positiv. Fall 43 (Akromegalie und Diabetes levis) beide stark positiv. Fall 46 (Infantilismus und hämorrhagische Diathese) beide negativ. Fall 12 (Diabetes mellitus) beide negativ.

Eine Ausnahme macht nur Fall 19 (Diabetes mellitus gravis), bei dem Pituitrin- positiv und Adrenalindiurese negativ war. Diese beiden Versuche liegen aber über ein halbes Jahr auseinander, während die andern angeführten Versuche nur durch ein kurzes Intervall getrennt sind. Es wäre im Falle 19 sehr leicht möglich, dass sich mit der bedeutenden Verschlechterung des Diabetes die Verhältnisse geändert haben.

2. Pituitrin macht keine Glykosurie, und steigert auch die Glykosurie beim schweren Diabetes nicht (vergl. Fall 10).

3. Ebenso wie die Adrenalindiurese zeigt auch die Pituitrindiurese keine Beziehung zur Pilokarpinwirkung, z. B. Fall 3 mit Vagusneurose: Pilokarpin stark positiv, Pituitrin negativ, Fall 8 mit multipler Sklerose: Pituitrin positiv, Pilokarpin stark positiv; Fall 19 (Diab. grav.) Pituitrin positiv, Pilokarpin stark positiv; Fall 48 (Akromegalie und Diabetes mellitus levis); Pituitrin stark positiv, Pilokarpin positiv; Fall 57 (Morb. maculos. Werlhoffii) Pituitrin stark positiv, Pilokarpin negativ.

---

1) Vergl. 3. Mitteilung, Bertelli, Falta und Schweeger, Diese Zeitschrift. Bd. 71. 1910.

2) v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, Wienerklin. Wochenschr. 27. 1909.



Aus unseren wenigen Versuchen lässt sich für die Bedeutung des nervösen Hirnanteiles für die menschliche Pathologie vorderhand nicht viel gewinnen. Wir möchten nur darauf hinweisen, dass in einem grossen Teil der Fälle von Degeneratio adiposogenitalis Diabetes insipidus beobachtet wurde[1]).

V. Kapitel.

Soweit unsere Versuche den Hyperthyreoidismus betrafen, haben wir sie schon am Ende des III. Kapitels besprochen. Wir brauchen darauf nicht mehr zurückzukommen. Hingegen ist es notwendig auf den in der Einleitung erwähnten Gesichtspunkt, der für die zahlreichen Adrenalinversuche leitend war, im Zusammenhange einzugehen.

Gibt es Ueberfunktionszustände des chromaffinen Systems ähnlich wie wir solche für die Schilddrüse und den glandulären Anteil der Hypophyse bei Morbus Basedow resp. bei Akromegalie annehmen? Als Begleiterscheinung der chronischen Schrumpfniere lässt sich nach den Untersuchungen von Wiesel und Schur heute ein solcher kaum mehr ablehnen. Der gesteigerte Adrenalingehalt des Blutserums und die Hyperplasie des chromaffinen Systems sind mächtige Stützen für diese Anschauung. Möglicherweise gibt es auch Zustände von Hypertonie ohne oder mit konsekutiver Nephritis (allgemeine Arteriosklerose). Blutdrucksteigerung, leichte Hyperglykämie [E. Neubauer[2])] und wohl auch die gesteigerte Diurese sind Folgen der Ueberfunktion.

Gibt es nun Gründe, welche auch beim Diabetes mellitus an eine Ueberfunktion des chromaffinen Systems denken lassen? Das Fehlen der Blutdrucksteigerung in der grossen Mehrzahl der Fälle scheint von vornherein dagegen zu sprechen. Ferner spricht der Umstand, dass wir im aglykosurischen Zustande nach Adrenalin keine Glykosurie und in allen Fällen keine abnorm rasche und hohe Blutdrucksteigerung fanden, gegen eine besondere Empfindlichkeit sympathischer Erfolgsorgane. Allein schon die letztere Behauptung muss eingeschränkt werden. Denn erstens beobachteten wir in vielen Fällen auch im aglykosurischen Zustand abnorm starke diuretische Wirkung des Adrenalins (und des Pituitrins), ferner in allen im glykosurischen Zustand untersuchten Fällen ausserordentliche Steigerung der Glykosurie nach Adrenalin und endlich in allen Fällen die paradoxe Wirkung des Thyreoidins auf den Blutdruck, die wir aus einer Fernwirkung auf das chromaffine System resp. in einer besonderen Labilität desselben oder seiner die Sekretion beherrschenden nervösen Zentren deuten möchten. Eine solche Labilität scheint uns in jenen Fällen besonders stark vorhanden zu sein, bei denen wenigstens im Initialstadium der nervöse Faktor die Zuckerausscheidung beherrscht, während der ali-

1) Vergl. v. Frankl-Hochwart, Die Diagnostik der Hypophysistumoren ohne Akromegalie. XVI. Intern. med. Kongr., Budapest 1909.

2) E. Neubauer, Biochem. Zeitschr. 25. 1910.



mentäre Faktor, den wir auf die Funktionsschwäche des Pankreas beziehen, noch in den Hintergrund tritt.

Warum fehlt aber nun die Hypertonie beim Diabetes mellitus? Für die Erklärung dieser Tatsache scheint uns jene Erscheinung, die wir in diesem Aufsatze geschildert und Dissoziation der Hormonwirkung genannt haben, bedeutungsvoll zu sein. Nehmen wir an, dass infolge der grösseren Labilität des chromaffinen Systems oder seiner nervösen Zentren nur eine minimale Mehrproduktion von Adrenalin stattfindet, so gering, dass sie dem Nachweis im Serum entgeht, so wäre durchaus verständlich, dass ihre Wirkung auf den Blutdruck durch die intakte Gegenregulation leicht und dauernd kompensiert wird, hingegen könnte dieses Plus schon hinreichen, um in der Leber und event. in den Nieren (Diurese) einen Uebererregungszustand zu schaffen. Ausserdem scheinen uns manche Anzeichen dafür zu bestehen, dass trotz dauernd normalen Blutdruckes eine allgemeine Steigerung tonisierender Einflüsse vorliegt. Wenigstens könnte man die Ursache der frühzeitigen resp. der beim Altersdiabetes so oft abnorm hochgradigen und zur Gangrän führenden Arteriosklerose der Diabetiker darin erblicken, dass die toxische Komponente dissoziiert, oder dass die dauernde Mehrbelastung der Gegenregulation die Gefässe schädigt. Dass bei der chronischen Schrumpfniere trotz der nachweisbaren Mehrproduktion von Adrenalin keine Glykosurie auftritt, ist verständlich. Es kommt zwar zu Hyperglykämie leichteren Grades (E. Neubauer). Die allmähliche Entwicklung derselben lässt aber den Nieren Zeit sich darauf einzustellen (v. Noorden, Liefmann und Stern). Die Funktion des Pankreas leidet für gewöhnlich darunter nicht, ja es ist nicht unmöglich, dass es zur Ueberfunktion erzogen wird, da Neubauer bei Schrumpfnierenkranken oft sogar eine sehr hohe Toleranz für Kohlehydrate fand.

Wir halten daher die Hypothese nicht für unberechtigt, dass nicht nur bei der interstitiellen Nephritis, sondern auch beim Diabetes mellitus ein Ueberfunktionszustand des chromaffinen Systems besteht. Die durch die Dissoziation der Adrenalinwirkung abweichenden Syndrome möchten wir im folgenden Schema veranschaulichen:

Interstitielle Nephritis.	Diabetes mellitus.
Hypertonie.	Normaler Blutdruck.
Polyurie.	Meist Polyurie.
Arteriosklerose sehr oft.	Prämature Arteriosklerose sehr oft.
Hyperglykämie.	Hyperglykämie.
Keine gestörte Glykogenese (Pankreas intakt).	Im Initialstadium seltener Fälle keine Störung der Glykogenese, später immer (Pankreas insuffizient).

Zwischen beiden Zuständen gibt es zweifellos zahlreiche Berührungspunkte; noch mehr, es gibt auch Uebergänge. Bei interstitieller Nephritis



kommt es nicht ganz selten schliesslich zu Diabetes leichteren Grades, in den Fällen von Diabetes mellitus mit prämaturer Arteriosklerose gar nicht selten zu Hypertonie und event. zur Nephritis.

Wir wollen die Resultate unserer Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Subkutane Injektion von Adrenalin führt beim Menschen fast regelmässig zu langsam ansteigender und lange dauernder Erhöhung des Blutdruckes.

2. Die Pulszahl ist dabei meist erhöht, bisweilen anfangs erniedrigt, bisweilen tritt Arrhythmie auf.

3. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins geht mit der pressorischen nicht parallel. Da, wo sie fehlt, kann sie durch Vorbehandlung mit Atropin meist hervorgerufen, da, wo sie vorhanden ist, durch gleichzeitige Pilokarpininjektion meist verhindert werden.

4. Sie geht mit alimentärer Glykosurie nicht parallel.

5. Pilokarpin und Atropin beeinflussen die alimentäre Glykosurie nicht wesentlich.

6. Adrenalin wirkt beim Diabetes mellitus im aglykosurischen Zustand meist nicht glykosurisch, im glykosurischen Zustand fanden wir stets eine Steigerung der Glykosurie und der Ketonkörperausscheidung, auch dann, wenn Pilokarpin stark positiv wirkte.

7. Diese Steigerung der Glykosurie ist unabhängig von der Steigerung der Diurese.

8. Adrenalin ruft bei akuter Tetanie Erscheinungen des akuten Anfalles hervor (Falta und Rudinger), dabei besteht abnorm rasche und starke Reaktion des kardiovaskulären Apparates und keine Glykosurie. Bei latenter Tetanie fanden wir schwache Gefäss- und Herzwirkung, meist Glykosurie.

9. Die diuretische Wirkung des Adrenalins geht mit der glykosurischen und pressorischen nicht parallel.

10. Thyreoidin per os erzeugt fast regelmässig Pulssteigerung, häufig Verstärkung des Blutdruckgefälles, neben andern Symptomen des klinischen Hyperthyreoidismus.

11. Thyreoidin erzeugt beim Diabetes mellitus sowohl im glykosurischen wie aglykosurischen Zustand Blutdrucksteigerung.

12. Die glykosurische Wirkung des Thyreoidins geht mit der des Adrenalins und der Pilokarpinwirkung nicht parallel.

13. In Fällen, in denen die glykosurische Wirkung des Adrenalins fehlt, kann sie nach Vorbehandlung mit Thyreoidin auftreten.



14. Bei normalen Individuen und beim Hyperthyreoidismus steigert Thyreoidin die Zahl der mononukleären Zellen, im Hypothyreoidismus die der neutrophilen (vergl. später Bertelli).

15. Pituitrinum infundibulare erzeugt häufig Diurese. Diese Wirkung geht der diuretischen des Adrenalins parallel.

16. Die von Eppinger, Falta und Rudinger gelehrte Wechselwirkung zwischen Thyreoidea, Pankreas und chromaffinem System wurde durch diese Untersuchungen bestätigt und erweitert.

17. Die Syndrome, welche Adrenalin resp. Thyreoidin im Körper erzeugen, sind infolge Dissoziation der verschiedenen Wirkungsqualitäten sehr mannigfaltig. Welches Syndrom entsteht, hängt von der Konstitution ab.



IV.

Aus der I. medizinischen Klinik in Wien (Vorstand: Prof. C. v. Noorden).

Kreislauf und Zwerchfell.

Von

Hans Eppinger und **Ludwig Hofbauer.**

(Mit 1 Kurve.)

Dass das Zwerchfell einen Einfluss auf den Kreislauf besitze, ward in den letzten Dezennien vielfach vermutet und behauptet; doch wurden einwandfreie Untersuchungen resp. Feststellungen über die Art dieses Zusammenhanges bislang nicht veröffentlicht. Dies darf um so weniger Wunder nehmen, als der Einfluss der Atmung im allgemeinen auf den Kreislauf noch keineswegs einwandfrei dargetan ist. All die zahlreichen Autoren, welche in früheren Dezennien dieses Kapitel studieren wollten, versuchten dies auf Grund der an der peripheren Arterie festgestellten Blutdruckschwankungen. Von letzteren sah man zwar bald, dass sie in Beziehung zu den Atmungsphasen stehen (weil sie synchron in Erscheinung treten); doch blieb es bis auf den heutigen Tag strittig, ob da die Inspiration oder die Exspiration die Blutdrucksteigerung erziele.

In den letzten Dezennien nun wurde festgestellt: Der negative Druck, welcher im Brustkasten herrscht und seine infolge der Einatmung auftretende Steigerung bilden eine wesentliche Unterstützung des venösen Blutrücklaufes. Dass sich dieser günstige Einfluss auf die dünnwandigen Venen mehr geltend mache, als der von anderen Autoren hervorgehobene schädigende Einfluss dieses negativen Druckes auf die wesentlich dickere Arterienwand (noch dazu bei dem viel höheren Druck im Aortensystem), wurde bald stillschweigend anerkannt.

Unverständlich aber war es, als Ledderhose auf Grund von Krankenbeobachtung darauf hinwies, dass nicht alle Venen entsprechend der Einatmung (bei welcher die negativen Werte im Thoraxraum wesentlich höhere Werte erreichen) infolge von Ansaugung abschwellen, sondern merkwürdigerweise die Venen der unteren Extremität im krassen Gegensatz zu denen der oberen inspiratorisch anschwellen. Durch diese Beobachtung wurde die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass für obere und untere Körperhälfte verschiedene Verhältnisse in Betracht kommen



müssen, und gar bald wendete sich dementsprechend die Aufmerksamkeit dem Zwerchfell zu. Man glaubte, die Tatsachen damit erklären zu können, dass man sich vorstellte, dass das Zwerchfell gewissermassen den Druckstempel einer Saugpumpe darstelle, welcher beim Niedergehen kaudal (im Bauchraum) erhöhten Druck und kephal (im Brustraum) erhöhten Zug hervorrufe. Auf diese Weise werde das Blut besser aus dem Bauchraum in den Brustraum geschafft.

Mit diesen Erörterungen stand im vollsten Einklange die auf anatomischer Betrachtung der Lebervenen resp. der Einmündungsstelle derselben in die aufsteigende Hohlvene aufgebaute Auffassung Hasses.

Hasse gab der Ueberzeugung Ausdruck, dass entsprechend der eigentümlichen Anordnung dieser Blutgefässstämme beim Niedertreten des Zwerchfells bei der Einatmung eine Auspressung dieses Blutreservoirs zustande komme, welches sich dann beim exspiratorischen Hinaufgehen des Zwerchfells wie ein Schwamm wieder fülle.

Dieser Auffassung gibt Wenkebach rückhaltslos Raum und glaubt damit alle beobachteten Verhältnisse erklären zu können. Die inspiratorische Anschwellung der Fussvenen käme also dann dadurch zustande, dass während dieser Zeit der Abfluss in das Blutreservoir gehindert sei, während bei der Ausatmung das Blut von diesem Schwamm aufgesogen werde.

So verständlich bei dieser Vorstellung die Förderung der Zirkulation in den Baucheingeweiden wird, so wenig kann man eine solche für die Blutströmung der unteren Extremitäten akzeptieren. Unter dieser Vorstellung müsste man annehmen: das Blut des Fusses kann bei der Einatmung nicht abströmen, weil der Druck im Bauch erhöht ist. Beim Hinaufgehen des Zwerchfells aber würde nichts verbessert, sondern lediglich die Erschwerung aufgehoben; hingegen der negative Druck im Brustraum verringert (weil exspiratorisch dieser Zug im Brustraum absinkt), mithin die Ansaugung von seiten der Brusthöhle verschlechtert. Es würde also im Sinne dieser Vorstellung für die Baucheingeweide zwar ein Vorteil durch Verbesserung der Blutströmung erwachsen; die Füsse aber müssten unter der Bauchatmung und ihrer Steigerung nur eine Erschwerung des Blutabflusses aufweisen können.

Dies widerspricht aber den Erfahrungen, welche man bei der Uebungsbehandlung des Lungenemphysems zu machen so oft Gelegenheit hat. Mit der allmählichen Förderung der Bauchatmung also entsprechend einer Förderung der Zwerchfellsbewegung treten bei vielen Emphysematikern (siehe Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. VII, S. 243) alle bis dahin in Erscheinung getretenen Stauungserscheinungen vollkommen zurück. Die Oedeme verschwinden vollständig. Dieser Beweis für die Förderung der Blutbewegung in den unteren Extremitäten durch die respiratorischen Zwerchfellsbewegungen widersprechen aber diesen bisher geltenden Anschauungen. Daher unternahmen wir es, die plethysmographische Unter-



suchung des Volumens der unteren Extremität resp. deren Beeinflussung durch Bauchatmung vorzunehmen.

Wir verwendeten hierfür die Webersche Versuchsanordnung und schrieben behufs besserer Orientierung auch plethysmographisch das Volumen des Armes und ausserdem mittels eines Mareyschen Pneumographen die thorakale Atembewegung.

Bei diesen Beobachtungen nun ergaben sich Resultate, welche nach den bisherigen Anschauungen nicht ohne weiteres zu erklären waren. Zunächst trat jedesmal bei Untersuchung von Patienten, deren Zwerchfell kaudalwärts gerückt war, eine absolute Bewegungslosigkeit des Plethysmogrammes der unteren Extremität bei gewöhnlicher Atmung zutage. Es wurden hier einerseits Emphysematiker und Asthmatiker nach dem Anfall in Untersuchung gezogen, andererseits Pleuritiker. Während die Handkurve auch bei ruhiger unbeeinflusster Atmung leichte respiratorische Schwankungen zeigte, blieb die Fusskurve bei ruhiger und auch bei tiefer Atmung gewöhnlich vollkommen geradlinig. Diese Erfahrung erwies zunächst: Die Vorstellung, der negative Druck im Brustraum allein schon bewirke, resp. seine inspiratorische Steigerung verstärke die Ansaugung des venösen Blutes vom Fusse, entspricht nicht den Tatsachen. Hier sind andere Kräfte tätig. Dies erweist folgender Versuch:

Wenn man bei solchen Patienten entweder manuell die Bauchdecken passiv eindrückt oder aber die Patienten veranlasst, die Bauchdecken aktiv einzuziehen, so tritt in demselben Moment eine ganz exorbitante Verkleinerung des Fussvolumens auf. Diese oftmals geprüfte Tatsache lässt sich unseres Erachtens leicht erklären, wenn man die Anatomie des Zwerchfells einerseits, seine Statik und Dynamik andererseits, in entsprechende Erwägung zieht.

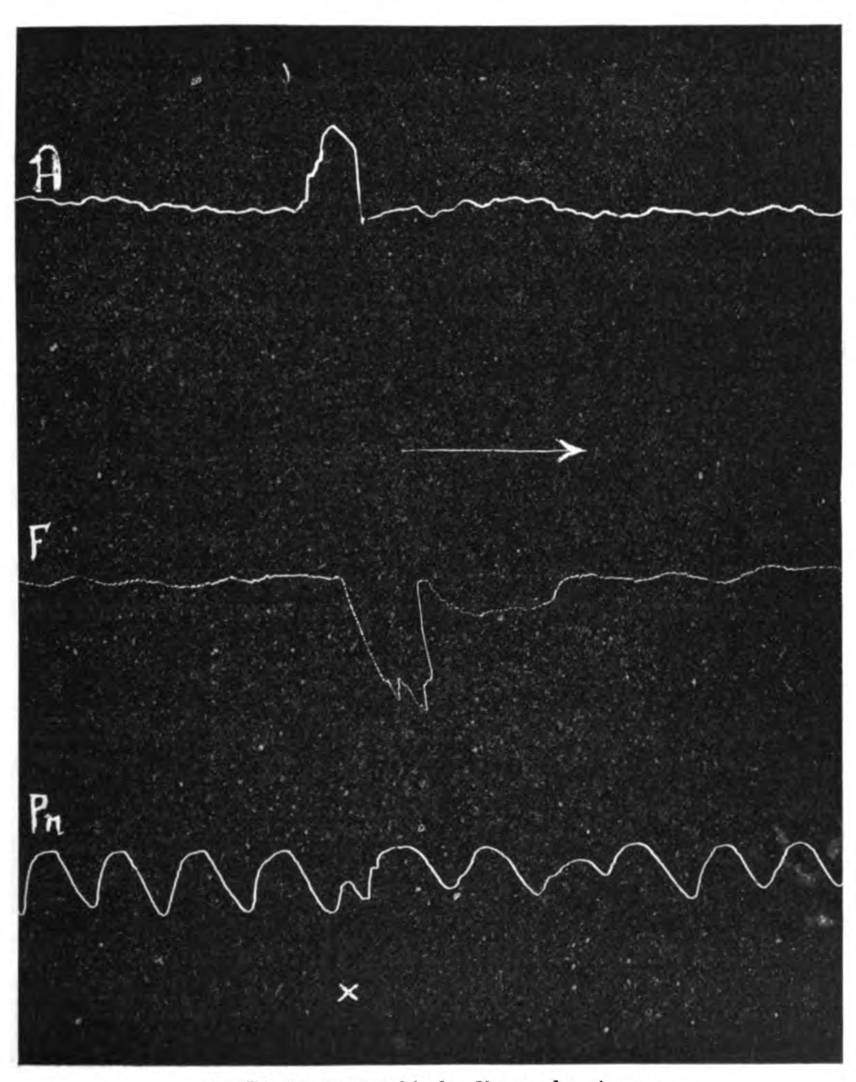
Die Vena cava zieht durch das Foramen quadrilaterum aus dem Bauchraum gegen das Herz. Betrachtet man nun die Unterfläche des Zwerchfells, so bemerkt man bald (wie dies beispielsweise die im Toldtschen Atlas enthaltene Zeichnung zeigt), dass erstens dieses Loch ganz nahe an die Einstrahlung der hinteren Zwerchfellschenkel in das sehnige Mittelfeld desselben gelagert ist. Zweitens sieht man die Sehnenbündel dieses Loch kurvenförmig umkreisen, ja sogar direkt wie eine Klemme umspannen.

Stellen wir uns nun einen Moment vor, dass die Zwerchfellschenkel inspiratorisch gestrafft werden, so müssen die zugehörigen Sehnenfasern, welche dieses Venenloch umgreifen, aus dem Bogen in die Sehne übergehen und dementsprechend das Loch verengern. Der Einwand, dass im entgegengesetzten Sinne die seitlichen Zwerchfellmuskelpartien arbeiten, indem sie das Loch inspiratorisch erweitern, wird gegenstandslos, wenn man bedenkt, dass erstens die hinteren Zwerchfellschenkel viel muskulöser sind, und zweitens viel näher an diesem Loch angreifen.

Unter dieser Vorstellung sei jetzt die Statik des Zwerchfelles betrachtet, d. h. der Einfluss des Zwerchfellstandes auf die durch dieses



Loch hindurchzubefördernden Blutmassen der unteren Körperhälfte. Bei der ruhigen und gewöhnlichen Atmung wird das Zwerchfell einerseits inspiratorisch nach abwärts treten, die Zwerchfellschenkel also während der Einatmung das Loch verengern, mithin den Blutabfluss behindern. Lässt dann die inspiratorische Kontraktion nach, so tritt beim Emphysematiker und beim Asthmatiker mit ihrem Zwerchfelltiefstand das Diaphragma nur



A: Plethysmographische Kurve des Armes.
F: Plethysmographische Kurve des Fusses.
Pn: Pneumographenkurve.
Bei abdominaler Zwerchfellhochtreibung (×) wird das Volumen des Fusses bedeutend geringer (das des Armes grösser).

wenig höher, das Loch wird unmerkbar grösser. Daher schreibt das Plethysmogramm der unteren Extremität bei solchen Patienten unbeeinflusst trotz der Atmung eine gerade Linie. Wenn hingegen das Zwerchfell entweder passiv infolge der manuellen Eindrückung der Bauchdecken

oder aber aktiv durch Kontraktion der Bauchmuskutatur von den hinaufgetriebenen Baucheingeweiden hochgedrängt wird, dann wird durch diese Kraft das Gewölbe des Diaphragmas möglichst ausgespannt. Das Foramen quadrilaterum wird möglichst weit, der Blutabfluss möglichst erleichtert, es stürzt das Blut von der unteren Extremität her gegen das Herz. Daher die gewaltige Volumenabnahme der unteren Extremität bei solcher Manipulation.

Mithin ist als die günstigste Stellung des Zwerchfelles für den Blutabfluss der unteren Extremitäten der exspiratorische Hochstand anzusehen. Diesen Einfluss müssen wir als statischen bezeichnen, weil er unabhängig von der Kraft der Zwerchfellmuskulatur durch den Stand allein bedingt wird. Im Gegensatz hierzu bedeutet die Drucksteigerung in der Leber und den Bauchorganen, welche das Zwerchfell bei seinen inspiratorischem Niedertreten infolge seiner Muskelkraft auslöst, einen dynamischen Effekt des Zwerchfells. Freilich hängt dieser dynamische Effekt mit der Statik des Zwerchfells unlösbar zusammen. Wenn die Zwerchfellstatik wie beim Emphysem und Asthma, sowie bei der Pleuritis dahin verändert wurde, dass das Zwerchfell ständig kaudalwärts gerückt bleibt, dann kann die Zwerchfellmuskulatur keinen Bewegungseffekt mehr auslösen, es wird aus dem schlaffen tiefstehenden Zwerchfell ein straffes. Auf Grund dieses Zusammenhanges zwischen Statik und Dynamik ist als der wichtigste Faktor für die Zwerchfellsaktion seine Statik anzusehen. Eine günstige Statik macht erst eine günstige Dynamik möglich.

Zusammenfassung.

Hochstand des Zwerchfells veranlasst verbesserten Blutabfluss aus den unteren Extremitäten (dadurch, dass hierbei das Foramen quadrilaterum möglichst weit wird). Beim Tiefstand des Zwerchfells hingegen veranlassen die sehnigen Ausstrahlungen der Zwerchfellschenkel eine Abklemmung desselben, mithin eine Beeinträchtigung des Blutabflusses.

Nützlich wird das inspiratorische Tiefertreten des Zwerchfells für den Blutabfluss aus den Bauchorganen (durch Druckwirkung auf Leber und Lebervenen).

Literatur.

1) Hasse, Atmung und der venöse Blutstrom. Arch. f. Anat. u. Phys. (anat. Abteilung). 1906. — Mündungen der Lebervenen vor und nach der Geburt. Ebendaselbst. 1907. — 2) Wenckebach, Beziehungen zwischen Atmung und Kreislauf. Volkmanns Vorträge 465—466. 1907. — 3) Weber, Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin, Springer, 1910. S. 50. — 4) Ledderhose, Studien über den Blutlauf in den Hautvenen. Mitt. a. d. Grenzgeb. XV. S. 355. 1906.



V.

Aus dem städtischen Krankenhaus an der Jausa in Moskau.

Eine Reinfektion beim Rückfallfieber und ihr Einfluss auf den Verlauf der Krankheit.

Von

Dr. med. **Sergius Jarussow.**

Den Verlauf des Rückfallfiebers in verschiedenen Epidemien jedoch in gleichen Gegenden beobachtend, dabei den Bestand und die Lebensweise der Nachtasylbevölkerung, die ja den Hauptprozentsatz der Rückfallfiebererkrankungen ausmacht, in Betracht ziehend, stellten wir, nachdem wir an einem grösseren Material die Dauer der Anfälle und Apyrexien nach Geschlecht und Alter berücksichtigten, in unserer Arbeit[1]) über die normale Fieberkurve des Febris recurrens unter anderem folgende Behauptungen auf:

1. Es ist anzunehmen, dass bei öfterer Wiederholung der Epidemien in ein und derselben Gegend die Fieberkurve sich dahin ändert, dass die Zahl der Fälle mit nur einem Anfall grösser wird, diejenige mit drei dagegen sich vermindert.

2. Es ist anzunehmen, dass die eben beschriebene Abweichung im Verlaufe der Rekurrens durch die vermehrte Zahl der Immunisierten unter dem sesshaften Teil der in Betracht kommenden Bevölkerung bedingt wird, wobei die Immunisierung infolge Ueberstehens der Krankheit in der vorausgegangenen Epidemie erreicht wird.

3. Die beschriebene Abweichung der Fieberkurve zieht augenscheinlich keine Veränderung in der Dauer der einzelnen Anfälle und Apyrexien nach sich.

Da wir im Jahre 1908 Gelegenheit hatten, in der Abteilung für Rekurrenskranke zu arbeiten, so wollten wir natürlich die eben angeführten Thesen, die Beziehung zur Frage der Reinfektion bei Rekur-

1) Medizin. Rundschau (Russland). 1909. Sitzungsprotokoll d. Gesellsch. russ. Aerzte in Moskau, auch Monographie „Die Erforschungen zur Frage von Temperaturkurven des Rückfallfiebers und ihre Bedeutung für die Schätzung der modernen Rekurrenstherapie mit spezifischem Serum und Atoxyl.“ Von Dr. med. S. Jarussow. Moskau. 1909.



rens haben, prüfen und auch zugleich in anderer Hinsicht uns mit dieser Frage bekannt zu machen.

Im Detail war es unsere Aufgabe, festzustellen:

1. Die Häufigkeit der Reinfektion beim Febris recurrens;

2. den Einfluss der Reinfektion auf die Fieberkurve, d. h. auf die Zahl der Anfälle, die Dauer der Anfälle nnd Apyrexien, die Dauer der ganzen Fieber- und fieberfreien Periode und auch den Einfluss auf die Dauer der ganzen Krankheit, vom Beginn derselben bis zur letzten Krise. Bekannt zu werden ferner

3. mit dem Einfluss der Reinfektion auf den Symptomenkomplex, Komplikationen und Ausgang der Krankheit;

4. mit der Zeitfrist bis zur Reinfektion, und

5. festzustellen, ob irgend ein Zusammenhang besteht zwischen der Zahl der Anfälle in der vorangegangenen Erkrankung und der Frist bis zur Reinfektion einerseits und dem Verlauf derselben andererseits.

Mit Ausnahme einzelner, nicht systematisierter Beobachtungen, existiert unseres Wissens über die Reinfektion bei Rekurrens nur eine einzige spezielle Untersuchung von Dr. Kliutscharew[1]). Bei dieser Untersuchung, die Gegenstand eines Berichtes in der therapeutischen Gesellschaft in Moskau war, ist auch die Literatur über diese Frage angeführt, welche wir daher jetzt nicht berühren werden.

Dr. Kliutscharew setzte sich die Feststellung der Häufigkeit der Reinfektion und die Frist ihres Auftretens zum Ziel. Dazu war unbedingt nötig: 1. die bakteriologische Untersuchung des gegebenen Falles und 2. diejenige der vorangegangenen Erkrankungen oder wenigstens das typische Krankheitsbild derselben. Bei der Durchsicht des Rekurrensmaterials im Schtscherbatoffschen Stadtkrankenhause vom Oktober 1907 bis März 1908, konnte Dr. Kliutscharew von 395 Krankheitsgeschichten nur 44 nennen (= 11 pCt.), wo die Anamnese auf früher überstandene Rekurrens hinwies. Den obengenannten Anforderungen der Reinfektion entsprachen nur 13 Fälle, was also im ganzen 3,3 pCt. der Reinfizierten auf die Gesamtzahl der Erkrankungen ausmacht.

In der Sitzung der therapeutischen Gesellschaft, in welcher Dr. Kliutscharew seinen Bericht erstattete, wiesen wir darauf hin, dass die Ausführung der aufgestellten Bedingungen im grossen faktisch unmöglich sei, was ja durch die Erfahrungen des Autors bestätigt wird. In 15 Fällen konnte er die früheren Krankheitsgeschichten überhaupt nicht finden. Sobald aber als notwendig ersehen wird, den Behauptungen der Patienten keinen Glauben schenkend, die vorangegangenen Erkrankungen bakteriologisch zu untersuchen, sollte man, wollte man konsequent sein, auch dann die früheren Anamnesen hervorsuchen, wenn der Kranke andere Krankheiten, wie Lungenentzündung, Gelenkrheumatismus etc. er-

1) Medizin. Rundschau. 1908. No. 4. Russland.



wähnt. Es könnte sich ja beim Kontrollieren statt dieser Krankheiten in Wirklichkeit Typhus recurrens ergeben. Es ist klar, dass auch ein gemeinsames kameradschaftliches Arbeiten in dieser Richtung hin von Seiten der Aerzte der Rekurrensabteilungen nicht imstande sein wird, die Hindernisse, die der Aufgabe in den Weg gestellt sind, zu heben. Ein Erfolg wäre hier vielleicht nur in der Theorie zu verzeichnen, während in Wirklichkeit wir bei grossem Zeit- und Arbeitsverlust nur ein ganz dürftiges Material zusammeln könnten, welches uns keine Vorstellung über die Häufigkeit der Reinfektion bei Rekurrens geben könnte.

In Anbetracht des Obengesagten halten wir es für angebracht, wie bisher durch gewöhnliches Befragen eines jeden Rekurrenskranken ohne Ausnahme, ob er diese Krankheit zum ersten oder wiederholten Male durchmacht, ein genügend grosses Material zu sammeln. Ist die Antwort nicht klar genug, so sucht man zu erfahren, ob der behauptete Fieberzustand von Rezidiven begleitet war, und wenn wohl, so sucht man die Dauer dieser Anfälle sowie die Zwischenzeit von einem bis zum anderen festzustellen (zum Unterschied vom Febr. interm.). Wir können aus Erfahrung behaupten, dass wir auf diesem Wege in der Mehrzahl der Fälle ganz bestimmte Auskünfte erhielten, wobei die Patienten nicht nur das Krankenhaus, in dem sie an Rekurrens krank lagen, nennen konnten, sondern auch die Anzahl der überstandenen Anfälle, und manchmal sogar das Jahr der vorangegangenen Erkrankungen. Die Möglichkeit einzelner fehlerhafter Angaben ist in diesem Falle natürlich nicht auszuschliessen, jedoch auf das Material im allgemeinen haben dieselben keinen wesentlichen Einfluss, und erreicht dasselbe bei dieser Art des Einsammelns selbst in der Abteilung des einzelnen Arztes schon im Laufe einiger Monate einer Epidemie eine ganz erhebliche Grösse.

Die Schlüsse, zu denen Dr. Kliutscharew kommt, die, nebenbei bemerkt, noch nicht endgültig sind und einer Kontrolle unterliegen müssen, da sie sich auf eine bestimmte Zeit und nur auf das Material des Schtscherbatoffschen Stadtkrankenhauses beziehen, sind folgende:

1. Der Prozentsatz der Reinfizierten bei Febris recurrens beläuft sich von 2,3 bis 3,3 pCt.

2. Die Frist des Auftretens der Reinfektion währt durchschnittlich 1 Jahr und 2 Monate (minimum $8^1/_2$ Monate).

3. Die Reinfektion tritt als weniger schwere Erkrankung als die erste Infektion auf und verläuft mit nur einem Fieberanfall.

4. Die Krankheit, die nur mit zwei Anfällen verlaufen ist, schützt augenscheinlich weniger vor einer zweiten Infektion als diejenige mit mehreren.

Unser Material — aus dem Stadtkrankenhause an der Jausa in Moskau — umfasst den Zeitraum vom 1. Januar bis zum 17. Juni



1908; es besteht ausschliesslich aus unseren eigenen Beobachtungen. Während dieser Zeit waren in unserer Abteilung 319 Rekurrenskranke; bei 11 von ihnen war es unmöglich, festzustellen, ob eine Rekurrens vorausgegangen war oder nicht. Von den übrigen 308 wurde bei 73 (die zum ersten Mal erkrankt waren) die Atoxyltherapie angewandt, die anderen 235 wurden symptomatisch behandelt. Diese letztere Gruppe diente uns als Material zur Ergründung der Frage über die Reinfektion.

Alle Kranken — Männer — wurden in zwei Altersgruppen eingeteilt: eine unter 40 Jahren, die andere über 40 Jahren. Zum ersten Mal an Rekurrens erkrankten (inkl. diejenigen, die Atoxyl bekamen) unter 40 Jahren (Durchschnittsalter 26,5 Jahre) 149. Ueber 40 Jahre (Durchschnittsalter 48,6 Jahre) 49 (zusammen also 198). Reinfizierte unter 40 Jahren (Durchschnittsalter 28,9 Jahre) waren 81; über 40 Jahre (Durchschnittsalter 47,9) 29 (zusammen 110). Der Kürze halber wollen wir die Gruppe der Ersterkrankten als Gruppe I bezeichnen; die der Reinfizierten als Gruppe II. Die Nebengruppe im Alter unter 40 Jahren mit a, die über 40 Jahre mit b.

Der Verlauf der Rekurrensepidemie in Moskau kurz vor unseren Beobachtungen und während derselben war folgender:

Im	Jahre	1907	im	Oktober . . .	30	Erkrankungen
„	„	„	„	November . .	194	„
„	„	„	„	Dezember . .	235	„
„	„	1908	„	Januar . . .	395	„
„	„	„	„	Februar . . .	667	„
„	„	„	„	März	1378	„
„	„	„	„	April	1830	„
„	„	„	„	Mai	1933	„

Unsere Beobachtungen gehören also der Periode an, wo die Epidemie im Wachsen begriffen war und ihr Maximum erreicht hatte. Bis März war jedoch die Zahl der Erkrankungen verhältnismässig nicht gross, indem sie 17 pCt. aller Erkrankungen von Januar bis Mai ausmachte. Die Kranken, die im Januar und Februar eintraten, machten in unserem Material 29,3 pCt. $\left[\frac{58 \cdot 100}{198}\right]$ der Gruppe I aus und 34,5 pCt. $\left[\frac{38 \cdot 100}{110}\right]$ der Gruppe II.

Wir sehen, dass bei Einteilung der Kranken nach der Zeit der Aufnahme ins Krankenhaus der Unterschied zwischen beiden Gruppen während der genannten Monate nur ein unbedeutender ist, im ganzen 5 pCt. — Nach diesen vorangegangenen Erörterungen wollen wir zur Darlegung unserer Beobachtungen schreiten.



1. Die Häufigkeit der Reinfektion. Dieselbe genau in Prozenten zu bestimmen, ist natürlich unmöglich, da wir nur die Zahl der Reinfizierten aus unserem Material wissen können, nicht aber die Gesamtzahl derjenigen, die früher Rekurrens gehabt haben und nicht reinfiziert worden sind. Wir können über die Häufigkeit der Reinfektion somit nur indirekt urteilen, den Prozentsatz der Reinfizierten nach der Gesamtzahl der Rekurrenskranken während der in Betracht kommenden Zeit berechnend. Wie aus den oben erwähnten Daten zu ersehen ist, beträgt derselbe $= \frac{110 \cdot 100}{308} = 35{,}7$ pCt., also mehr als 10 mal so viel, als Kliutscharew anführt und mehr als 3 mal so viel, als aus den anamnestischen Angaben des Schtscherbatoffschen Stadtkrankenhauses zu erbringen ist. Das letztere erklärt sich vielleicht dadurch, dass wir alle unsere Kranken ohne Ausnahme in der Anamnese nach einer stattgehabten Rekurrens befragen, was bei dem Material von Dr. Kliutscharew nicht der Fall gewesen zu sein scheint.

2. a) Die Zahl der Anfälle.

Da wir in jeder der vier Gruppen Fälle hatten, die nicht genügend ausgehalten waren[1]), die infolgedessen auch nicht als beendet betrachtet werden können, Fälle mit nur einem oder zwei Anfällen, wie auch Fälle mit tödlichem Ausgange, so konnten wir natürlich keine genauen Verhältnisse für die Fälle mit verschiedener Anfallszahl feststellen. Damit die beiden Gruppen I und II vergleichbar werden, berechneten wir aus einer jeden von ihnen den möglichen minimalen Prozentgehalt der Fälle mit einem und zwei Anfällen, bei maximalem Prozentgehalt der Fälle mit drei Anfällen; ebenso den möglichen maximalen Prozentsatz der Fälle mit einem und zwei Anfällen, bei minimalem der Fälle mit drei Anfällen. Die eine Reihe der Angaben erhalten wir bei der Bedingung, dass alle die nach dem ersten und zweiten Anfall noch nicht beendeten Fälle zu Fällen mit drei Anfällen gezählt werden. Die zweite Reihe erhalten wir, wenn wir die gleichen Fälle in diejenige Kategorie eintragen, zu welcher sie der Zahl ihrer Anfälle nach gehören, die Aushaltungsfrist ausser Betracht lassend.

1) Die Fälle gelten als beendet: 14 Tage nach dem ersten Anfall; 17 Tage nach dem zweiten oder mehr Anfällen. In der Gruppe Ia waren nicht ausgehalten: Nach dem ersten Anfall 5, einer starb während der ersten Apyrexie. Nach dem zweiten Anfall 8, einer starb während der zweiten Apyrexie. In der Gruppe Ib waren 3 nicht ausgehalten: einer nach dem ersten, zwei nach dem zweiten Anfall; es starben 7: 4 in der ersten, 2 in der zweiten und einer in der dritten Apyrexie. In der Gruppe IIa waren 10 nicht ausgehalten: 6 nach dem ersten, 4 nach dem zweiten Anfall; einer starb in der ersten Apyrexie. In der Gruppe IIb waren 2 nicht ausgehalten: einer nach dem ersten und einer nach dem zweiten Anfall; 3 starben in der ersten Apyrexie und dem ersten Anfall.



Beigefügte Tafel illustriert das erhaltene Resultat.

	pCt. der Fälle (in Klammern sind die absoluten Zahlen)					
	a		b		Durchschnittlich bei a und b	
	[1]) minim.	maxim.	minim.	max.	minim.	max.
			Gruppe I.			
Mit 1 Anf.	(4) 5,2	(10) 13,1	(11) 22,4	(16) 32,6	(15) 12	(26) 20,8
„ 2 „	(25) 32,9	(34) 44,7	(10) 20,4	(14) 28,6	(35) 28	(48) 38,2
„ 3 „	(43) 56,6	(28) 36,9	(26) 53,1	(17) 34,7	(69) 55,2	(45) 36
„ 4 „	(4) 5,2	(4) 5,2	(2) 4,0	(2) 4,0	(6) 4,8	(6) 4,8
	(76)		(49)		(125)	
			Gruppe II.			
Mit 1 Anf.	(52) 64,2	(59) 72,8	(20) 68,9	(23) 79,3	(72) 65,5	(82) 74,5
„ 2 „	(10) 12,4	(14) 17,3	(2) 6,9	(3) 10,4	(12) 10,9	(17) 15,5
„ 3 „	(18) 22,1	(7) 8,6	(6) 20,8	(2) 6,9	(24) 21,8	(9) 8,2
„ 4 „	(1) 1,3	(1) 1,3	(1) 3,4	(1) 3,4	(2) 1,8	(2) 1,8
	(81)		(29)		(110)	

1) Die Bezeichnung „min." und „max." bezieht sich nur auf die Fälle mit einem und zwei Anfällen.

Wir sehen sofort beim Vergleich der Durchschnittszahlen der Gesamtmenge der Fälle für einen jeden Anfall der I. und II. Gruppe, oder beim Vergleich der gleichaltrigen Fälle, im Maximalen wie auch im Minimalen, dass das Uebergewicht der Fälle mit nur einem Anfalle auf die Gruppe der Reinfizierten fällt, während die Zahl der Fälle mit mehreren Anfällen weit geringer im Vergleich mit der ersten Gruppe ist.

Wie übrigens aus derselben Tafel zu ersehen ist, scheint das höhere Alter an und für sich einen Einfluss auf die Zahl der Anfälle zu haben, analog, wenn auch etwas geringer, dem Einfluss der Reinfektion.

Die Dauer	In Fällen			
	einem Anfall		zwei Anfällen	
	I	II	I	II
des ersten Anfalles	$\frac{93}{15} = 6,2$	$\frac{440,5}{76} = 5,8$	$\frac{206,5}{36} = 5,9$	$\frac{75,5}{13} = 5,8$
des zweiten Anfalles . . .	—	—	$\frac{152}{40} = 3,8$	$\frac{29,5}{13} = 2,3$
des dritten Anfalles . . .	—	—	—	—
der ersten Apyrexie	—	—	$\frac{307}{35} = 8,77$	$\frac{135}{13} = 10,4$
der zweiten Apyrexie . . .	—	—	—	—
der ganzen Fieberperiode . .	$\frac{93}{15} = 6,2$	$\frac{440,5}{76} = 5,8$	$\frac{332}{35} = 9,5$	$\frac{105}{13} = 8,07$
der ganzen Apyrexieperiode .	—	—	$\frac{307}{35} = 8,77$	$\frac{135}{13} = 10,4$
der ganzen Krankheit . . .	$\frac{93}{15} = 6,2$	$\frac{44,5}{76} = 5,8$	$\frac{639}{35} = 18,2$	$\frac{240}{13} = 18,4$



b) Dauer der Anfälle, der Apyrexien, der Fieber- und fieberfreien Periode und der der ganzen Krankheit.

Da bei den Reinfizierten die Krankheit, wie wir sahen, sich meist nur auf einen Anfall beschränkt, so sind die absoluten Grössen der Fälle mit zwei und mehreren Anfällen, und folglich auch Apyrexien, bei unserem verhältnismässig geringen Material nur unbedeutend. Um dasselbe nicht noch zu zerstückeln, bringen wir in beiliegender Tafel die diesbezüglichen Daten bei nicht Reinfizierten und Reinfizierten ohne Berücksichtigung der von uns aufgestellten Altersgruppen.

Die Uebersicht der Angaben in Gruppe I und II ergibt folgendes: 1. Die Anfälle der Gruppe II im Vergleich mit denjenigen der Gruppe I sind kürzer; die grösste Differenz in der Dauer (durchschnittlich über einen Tag) sehen wir beim zweiten Anfall. 2. Die Apyrexien sind im Gegenteil länger; die grösste Differenz (durchschnittlich über einen Tag) sehen wir bei der ersten Apyrexie. 3. Abhängig von der Verkürzung der Anfälle und Verlängerung der Apyrexien zeichnet sich Gruppe II auch, natürlich, durch ihre verkürzte Fieberperiode und verlängertes Apyrexiestadium aus. 4. Auf einen Kranken berechnet ist die Durchschnittsdauer der Krankheit in der Gruppe II zweimal kürzer als in der Gruppe I. Letzteres wird für uns begreiflich, wenn wir das Uebergewicht der Fälle mit nur einem Anfalle der Gruppe II in Betracht ziehen; ebenso, dass die Durchschnittsdauer der ganzen Krankheit bei Fällen mit gleicher Anfallszahl in beiden Gruppen fast die gleiche ist, da unter diesen Verhältnissen die Abkürzung der Anfälle in der II. Gruppe durch die fast gleiche Verlängerung der Apyrexien neutralisiert wird.

3. Symptome (a), Komplikationen (b) und Ausgang der Krankheit (c).

m i t:

drei Anfällen		vier und mehr Anfällen		Durchschnittlich	
I	II	I	II	I	II
$\frac{205}{33} = 6,2$	$\frac{47}{8} = 5,8$	$\frac{18,5}{5} = 3,7$	$\frac{16}{2} = 8,0$	$\frac{523}{88} = 5,94$	$\frac{579}{99} = 5,84$
$\frac{161}{38} = 4,2$	$\frac{29}{8} = 3,6$	$\frac{27,5}{2} = 4,6$	$\frac{9}{2} = 4,5$	$\frac{340,5}{84} = 4,05$	$\frac{67,5}{23} = 2,93$
$\frac{107,5}{43} = 2,5$	$\frac{20}{9} = 2,2$	$\frac{20,5}{6} = 3,4$	$\frac{11}{2} = 5,5$	$\frac{128}{49} = 2,6$	$\frac{31}{11} = 2,8$
$\frac{292}{34} = 8,6$	$\frac{77}{8} = 9,6$	$\frac{46,5}{6} = 7,75$	$\frac{16,5}{2} = 8,25$	$\frac{645,5}{75} = 8,6$	$\frac{228,5}{23} = 9,93$
$\frac{453}{40} = 11,3$	$\frac{93,5}{8} = 11,7$	$\frac{57,5}{6} = 9,6$	$\frac{20}{2} = 10,0$	$\frac{510,5}{46} = 11,1$	$\frac{113,5}{10} = 11,35$
$\frac{423,5}{33} = 12,8$	$\frac{95}{8} = 11,8$	$\frac{73,5}{5} = 14,7$	$\frac{39,5}{2} = 19,7$	$\frac{922}{88} = 10,47$	$\frac{680}{99} = 6,86$
$\frac{652,5}{33} = 19,8$	$\frac{170,5}{8} = 21,3$	$\frac{201,5}{6} = 33,6$	$\frac{59}{2} = 29,5$	$\frac{1161}{74} = 15,68$	$\frac{364,5}{23} = 15,84$
$\frac{1076}{33} = 32,6$	$\frac{265,5}{8} = 33,2$	$\frac{240,5}{5} = 48,1$	$\frac{98,5}{2} = 49,2$	$\frac{2048,5}{88} = 23,27$	$\frac{1044,5}{99} = 10,55$



Abhängig von gewissen Bedingungen der Krankenhausarbeit, waren wir nicht imstande, eine genaue Registrierung der Symptome und Komplikationen der Kranken der Gruppen I und II zu führen. Wir können hier also nur den gewonnenen Eindruck wiedergeben, dass bei gleicher Anzahl der Anfälle die Allgemeinsymptome, die gewöhnlich konstatiert werden, ebenso die Art und Zahl der Symptome bei den Kranken beider Gruppen keine merkbaren Unterschiede aufweisen. Im allgemeinen, natürlich, ist der Verlauf bei den Reinfizierten ein weit leichterer, da ja die Mehrzahl von ihnen von Rezidiven verschont bleibt.

Wir bestehen nicht auf die Richtigkeit unserer Eindrücke und wollen hier Vergleichsdaten anführen für die Gruppen I und II über die Häufigkeit des Vorkommens von Spirochäten im Blute zur Zeit des Anfalls (a) und der Häufigkeit der Komplikationen vonseiten des Seh- und Höhrorgans (b), da wir bei allen Relapsen die Blutuntersuchung behufs Feststellung des Anfalls anstellten und weil wir aus speziellem Interesse obengenannte Komplikationen bei einem jeden Kranken registrierten[1]).

a) Spirochäten konnten nachgewiesen werden (in pCt. ausgedrückt; in Klammern stehen absolute Beobachtungsdaten) in Fällen mit:

	1 Anf.	2 Anf.	3 Anf.	4 und mehr Anfällen	Durchschn.
In Gr. Ia . . .	(57) 98,2	(52) 96,1	(27) 85,2	(4) 100	(140) 95
„ „ IIa . . .	(75) 89,2	(17) 64,7	(7) 71,4	(1) 100	(100) 88
„ „ Ib . . .	(33) 100	(28) 89,3	(15) 80	—	(76) 92,1
„ „ IIb . . .	(28) 96,4	(5) 60	(3) 66,6	(1) 0	(37) 86,5
„ „ I (a + b) .	(90) 98,8	(80) 93,7	(42) 83,3	(4) 100	(216) 94
„ „ II (a + b) .	(103) 95,1	(22) 63,6	(10) 70	(2) 50	(137) 87,6

Die Tafel ergibt, dass, unabhängig davon, ob wir den Vergleich mit gleichzahligen Anfällen oder mit Gesamtgrössen führen, die Spirochäten bei beiden Altersgruppen, wie auch in der Gesamtzahl der Fälle, bei den Rezidivierten weit seltener nachgewiesen werden konnten, als bei Ersterkrankten. Im Durchschnitt beträgt der Unterschied mehr als 6 pCt. Diese regelmässig vorkommende Erscheinung lenkt unwillkürlich die Aufmerksamkeit auf sich, besonders bei dem geringen Material, das uns zur Verfügung stand.

b) Komplikationen, die wir erwähnten, wurden ausschliesslich bei Leuten im Alter von über 40 Jahren beobachtet; und zwar:

	Gruppe I.	Gruppe II.
Erkrankungen des Gehörorgans (gewöhnlich in Form einer Otitis med. catarrhal.)	1 (unter 125 Kr.)	4 (unter 110 Kr.)
Erkrankungen des Sehorgans (in Form einer Iritis und Iridozyklitis)	3	2

Irgend welche Schlüsse aus diesen Angaben zu ziehen, wäre wohl kaum möglich.

1) Die Präparate auf Spirochäten wurden gefärbt; Erkrankungen des Seh- und Hörapparates wurden von Spezialisten diagnostiziert.



c) Todesfälle wurden in der Gruppe I und II beobachtet und zwar starben in Prozenten ausgedrückt (etwaige Fehler vorbehalten im Anschluss an den nicht ausgehaltenen Fällen) [in Klammern sind die absoluten Zahlen angegeben]:

				Durchschnittlich	
Gr. Ia (76 Kranke)	Gr. IIa (81)	Gr. Ib (49)	Gr. IIb (29)	Gr. I (125)	Gr. II (110)
(5) 6,5	(1) 1,2	(7) 14,3	(3) 10,4	(12) 9,6	(4) 3,6

Von den 12 Todesfällen aus der I. Gruppe starben 4 an Pneumonia crouposa; die übrigen 8 starben an den Folgen der Rekurrensinfektion. Wir wollen noch erwähnen, dass 2 Kranke aus der I. Gruppe im Krankenhause erkrankten, und zwar der eine an Pocken und der andere an Flecktypus.

Aus der II. Gruppe starben alle 4 an Pneumonia crouposa; 2 aus dieser Gruppe erkrankten im Krankenhause an Pocken.

Wir sehen also, dass die Sterblichkeit beim allgemeinen Durchschnitt, sowie auch beim Altersvergleich unter den Reinfizierten weit geringer ist, als bei den Erstinfizierten. Wir weisen noch darauf hin, dass in der II. Gruppe die Todesursache der Fälle das Hinzutreten einer neuen Infektion war, während $^2/_3$ der Todesfälle aus der I. Gruppe auf den Folgen der Rekurrenzinfektion allein beruhen[1]).

4. Zeitfrist der Reinfektion. Wie aus unserem Material zu ersehen war, beläuft sich dieselbe im Durchschnitt auf 4,1 Jahre (minimal 37 Tage, maximal 30 Jahre). Bei Leuten unter 40 Jahren beträgt der Durchschnitt — 3,1 Jahre $\left[\frac{228,3}{73}\right]$ bei Leuten über 40 Jahre — 7,05 Jahre $\left[\frac{183,36}{26}\right]$. Folglich: 1. die Frist einer Reinfektion bewegt sich in äusserst weiten Grenzen und 2. das höhere Alter ist augenscheinlich weniger zu einer Reinfektion disponiert, als das jüngere.

5. Die Abhängigkeit der Intensität der Reinfektion: a) von der Frist des Auftretens und b) von der Zahl der Anfälle bei der ersten Erkrankung.

In umstehender Zusammenstellung wollen wir als massgebend für die Intensität der Reinfektion die Schwankungen des Prozentgehalts der Fälle mit nur einem Anfall betrachten, als das am meisten Objektive. Die Frist der Reinfektion wollen wir in zwei grosse Gruppen teilen: die eine — bis 5 Jahre (= „erste Frist") und die andere nach 5 Jahren und mehr (= „zweite Frist").

Aus den Angaben ist leicht zu ersehen, dass unabhängig von der verschiedenen Frist, die bis zur zweiten Erkrankung verlaufen ist, der Prozentgehalt der Fälle mit nur einem Anfall bei der Reinfektion fast der gleiche ist. Andererseits sehen wir auch keine Uebereinstimmung in den Schwankungen des Prozents der Fälle mit einem Anfall bei der

1) Die Fälle kamen alle zur Autopsie.



a) Im Alter:	unter 40 Jahren		über 40 Jahre		In beiden Altersstufen	
	1. Frist (55 Beob.)	2. Frist (16 Beob.)	1. Frist (12 Beob.)	2. Frist (12 Beob.)	1. Frist (67 Beob.)	2. Frist (28 Beob.)
pCt. der Fälle mit einem Anfalle	(39) 71	(12) 75	(10) 83	(9) 82	(49) 73	(21) 75

b) Zahl der Fälle mit:		1 Anf.	2 Anf.	3 Anf.	4 u. m. Anf.
unter 40 J.	bei der 1. Erkrank.	5	41	19	—
	bei der Reinfektion (mit nur einem Anf.)	2 = 40 pCt.	32 = 78 pCt.	13 = 68 pCt.	—
über 40 J.	bei der 1. Erkrank.	4	7	10	2
	bei der Reinfektion (mit nur einem Anf.)	3 = 75 pCt.	6 = 86 pCt.	8 = 80 pCt	2 = 100 pCt.
In beiden Altersstufen[1])	bei der 1. Erkrank.	9	48	29	2
	bei der Reinfektion (mit nur einem Anf.)	5 = 55 pCt	38 = 79 pCt.	21 = 72 pCt.	2 = 100 pCt.

1) Anders ausgedrückt: 66 Fälle mit nur einem Anfall bei der Reinfektion verliefen durchschnittlich bei der ersten Erkrankung: mit einem Anfalle in 7,6 pCt., mit zwei Anfällen in 57,6 pCt., mit drei Anfallen in 31,8 pCt. und mit vier und mehr Anfällen in 3 pCt. der Fälle.

Reinfektion und der Zahl der Anfälle bei der ersten Erkrankung. Zwar erhielten wir die geringste Höhe bei nur einem Anfall während der ersten Infektion und die höchste bei vier; jedoch bei 3 und 2 Anfällen in der ersten Infektion beschränkt sich die Reinfektion gleich oft auf nur einen Anfall. Alles dies zusammengenommen weist darauf hin, dass weder die Länge der Frist noch die Zahl der überstandenen Anfälle in der Ersterkrankung irgendwelchen Einfluss auf die Intensität der Reinfektion haben. Der Grund der trotzdem hier beobachteten Verschiedenheiten würde in den individuellen Eigenheiten der verschiedenen Organismen zu suchen sein; wir lassen dabei natürlich die Frage offen, worin diese Eigenheiten bestehen mögen. Unseren Angaben nach verlief die Reinfektion leichter im höheren Alter.

Während 6 Monaten der Epidemie von 319 der Kranken unserer Abteilung traten vier zum zweiten Mal mit Reinfektion ins Hospital ein. Die Nachrichten von diesen Fällen sind kurz folgende:

	Alter	Erste Erkankung				Dauer der Aushaltung	Reinfektion		Dauer der Aushaltg.	Reinfektionsfrist
		Zahl der Anfälle	Dauer d. erst. Anf.	Dauer d. erst. Apyr.	Dauer d. zweit. Anf.		Zahl der Anfälle	Dauer d erst. Anf.		
	Jahre		Tage	Tage	Tage	Tage		Tage	Tage	Tage
1	60	1	7	—	—	26	1	9,5 (?)	15	81
2	45	1	7,5	—	—	17	1	5	15	51
3	37	1	6	—	—	15	1	4,5	15	37
4	(Vor 2 Jahr. — nach Anamnese — hat schon F. recurr. m. 3 Anf. stattgefunden) 30	2	Fieberte im Hospital 1,5 Tage. Spirochäten nachgewiesen	6	3,5	14	1	4,5	17	44

Bei Betrachtung dieser genaueren Fälle finden wir in ihnen absolut keinen Widerspruch mit den mittels Anamnese gesammelten und oben auseinandergesetzten Angaben.

Zum besseren Hervorheben des Einflusses der Reinfektion auf das allgemeine Rekurrensbild wollen wir zum Schluss das Prozentverhältnis der schon früher angeführten Fälle mit verschiedener Anfallszahl der Gruppen I und II anführen und es mit analogen Daten aus dem ganzen Material berechnet vergleichen.

Dabei erhalten wir:

Mit	Nicht Reinfizierte (in pCt.)		Reinfizierte (in ptC.)		Das ganze Material (in pCt.)	
	min.	max.	min.	max.	min.	max.
einem Anfalle . . .	12	20,8	65,5	74,5	37	45,9
zwei Anfällen . . .	28	38,2	10,9	15,5	20	27,6
drei Anfällen . . .	36	55,2	8,2	21,8	23	39,5
vier u. mehr Anfällen	4,8	4,8	1,8	1,8	3,4	3,4

Ein Blick auf diese Daten genügt, um uns davon zu überzeugen, dass die grosse Zahl der Reinfizierten für das erhaltene Resultat, im Sinne des höheren Prozentsatzes der Fälle mit nur einem Anfall, am Gesamtmaterial ausschlaggebend ist.

Wir sehen also, dass die von uns vorausgesetzte Abhängigkeit der Aenderung der Fieberkurve von der vermehrten Zahl der Reinfizierten bei wiederholt in gleichen Ortschaften auftretenden Epidemien auch in der Tat ihre Begründung erhält.

Auf Grund des oben Auseinandergesetzten formulieren wir unsere Schlüsse folgendermassen:

1. In der gegenwärtigen Rekurrensepidemie in Moskau stellen zirka $^1/_3$ aller Erkrankten Reinfizierte dar.

2. Bei der Reinfektion verläuft die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle (in 60—70 pCt.) mit nur einem Anfall; dementsprechend kommen Fälle mit mehreren Anfällen bei Reinfizierten seltener vor als bei Ersterkrankten.

3. Augenscheinlich sind die Anfälle bei der Reinfektion kürzer, die Apyrexien dagegen länger. Die Durchschnittsdauer der Krankheit bei Reinfizierten ist infolge des häufigen Verlaufs mit nur einem Anfall zweimal so kurz als die bei Ersterkrankten.

4. Die Frist einer Reinfektion schwankt in weiten Grenzen; die geringste Dauer einer solchen betraf in unseren Beobachtungen 37 Tage. Im höheren Alter scheint die Durchschnittsdauer der Reinfektionsfrist länger zu sein als im jüngeren.

5. Augenscheinlich hat weder die Dauer der Reinfektionsfrist noch die Zahl der Anfälle der ersten Erkrankung irgendwelchen Einfluss auf die Intensität der Reinfektion, sofern sie durch Schwankungen des Prozentgehalts der Fälle mit nur einem Anfall ausgedrückt ist. Der verschiedene Verlauf der Reinfektion hängt aller Wahrscheinlichkeit nach



wohl von den individuellen Verschiedenheiten der Erkrankten ab. Unseren Angaben nach verlief die Reinfektion im höheren Alter häufiger mit nur einem Anfall als im jüngeren.

6. Bei der Beurteilung der Schwere einer Epidemie, ebenso bei therapeutischen Beobachtungen an Rekurrens ist nur dasjenige Material zu berücksichtigen, das keine Fälle von Reinfektion enthält.

7. In Anbetracht einer möglichen Reinfektion sind die Kranken in den Rekurrensabteilungen nicht länger als die von uns bestimmte[1]) Frist auszuhalten, und zwar 14—15 Tage nach dem ersten und 17 Tage nach den nächsten Anfällen.

1) Aus einem über 2000 Fällen bestehenden Material berechnet.



VI.

Aus der I. medizinischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Wien.
(Professor Pal.)

Studien über die Wirkung der Azetylsalizylsäure.

I. Die Anwendung und Wirkung der Azetylsalizylsäure beim Typhus abdominalis.

Von

Dr. **S. Bondi.**

(Hierzu Tafel I und II.)

Unter den vielen Derivaten der Salizylsäure hat kein Präparat eine solche Verbreitung gefunden wie die Azetylsalizylsäure, welche im Jahre 1899 von Dreser (1) dargestellt und unter dem Namen Aspirin in den Handel gebracht wurde. Dreser beschreibt als seine Absicht, auf synthetischem Wege ein Präparat herzustellen, „dass die unliebsamen Erscheinungen in den „ersten Wegen“ vermeidet, wozu ausser dem widerlichen Geschmack auch die Belästigung des Magens zählt. Nach der Resorption müsste sich die wirksame Salizylsäure möglichst rasch aus dem neuen Produkt abspalten.“ Das Wirksame im Aspirin sollte demnach die Salizylsäure sein.

Betrachtet man aber die umfangreiche Literatur (2), welche seitdem über die klinische Verwertung des Aspirins erschienen ist, so findet man meist Aeusserungen, welche weniger über Beseitigung von Salizylsäurenebenwirkungen, aber desto mehr über Wirkungen des Aspirins berichten, die mit der früher bekannten Hauptwirkung der Salizylsäure nichts oder sehr wenig zu tun haben. Es sei beispielsweise erinnert an die häufige Empfehlung zur Beseitigung der heftigen Schmerzen bei Uteruskarzinom, bei den lanzinierenden Schmerzen der Tabiker, bei Migräne, ferner an die Anempfehlung des Aspirins als Schlafmittel.

Diese Angaben beruhen auf klinischen Beobachtungen, die bezüglich der Salizylsäure allein niemals gemeldet wurden, obwohl ihre schon seit Jahren geübte Verwertung beim Gelenkrheumatismus zu gleichen Erfahrungen hätte Anlass geben können.

Die vielen, in der klinischen Praxis beobachteten Wirkungen lassen sich nur erklären durch eine spezifische Wirkung der Azetylsalizylsäure, welche ihre Muttersubstanz, die Salizylsäure, nicht besitzt.



Azetylsalizylsäure und Salizylsäure müssen sich in ihrer pharmakodynamischen Beeinflussung des Organismus wesentlich unterscheiden.

Einer solchen Annahme stehen aber die Angaben von Dreser strikte entgegen.

Dreser (3) fand zwar, dass am herausgeschnittenen Froschherz Aspirinnatrium eine andere Wirkung ausübt als Salizylnatrium, aber in der gleichen Arbeit zeigt er auch, wie schnell Aspirin in selbst schwachen Alkalien zerlegt wird und diese schnelle Aufspaltung setzt er auch für die alkalischen Medien des Darmes, des Blutes und der Gewebe voraus. Andere experimentelle Angaben, die eine spezifische Aspirinwirkung erhellen, finden sich nur wenige.

Melchior (4) beschreibt einen Fall, bei dem nach Aspirin starke Hauthyperämie auftrat, welche nach Salizylsäure ausblieb oder nur durch gleichzeitige Anwendung einer Heissluftkapsel hervorgerufen werden konnte. Die azetylierte Salizylsäure allein bedinge eine Hyperämie der Hautgefässe.

Chidichimo (5) hat beim Hunde nach oraler Zufuhr von Aspirin das Verhalten des Pulses, des Blutdruckes und besonders auch der Organe mit glatter Muskulatur beobachtet. Von seinen Untersuchungen interessieren uns hier vorwiegend seine Resultate am Uterus, da er an diesem deutlich differentes Verhalten nach Aspiringabe und Salizylsäuregabe feststellen konnte.

Bei der eminenten Bedeutung, welche die Azetylsalizylsäure durch die ausgebreitete Anwendung in der Praxis besitzt, schien es von Wichtigkeit, zu untersuchen, ob sich auch an der Hand der besonders starken antipyretischen Kraft eine spezifische Wirksamkeit feststellen lasse, welche der Salizylsäure mangelt.

Veranlassung und Anregung dazu bot eine Behandlungsart des Abdominaltyphus, welche Prof. Pal schon seit vielen Jahren auf seiner Abteilung in Gebrauch hat. Die Methode beruht auf Anwendung ganz kleiner Dosen von Azetylsalizylsäure. Die Patienten erhalten 0,25 g der Säure bei jeder Erhöhung der Temperatur auf 39,5 ° und darüber. Ausserdem täglich früh während der ganzen Krankheitsdauer einen kühlen Einlauf. (Hier und in allen folgenden Untersuchungen wurde entweder Aspirin Bayer-Elberfeld verwendet oder ein gleich wirkendes Präparat von Azetylsalizylsäure aus der Krankenhausapotheke.)

Die antipyretische Behandlung des Abdominaltyphus ist in den letzten Jahren völlig in den Hintergrund getreten gegenüber der hydrotherapeutischen Behandlungsmethode. Eine Bäderbehandlung ist aber nur dort leicht durchführbar, wo geübte und genügend zahlreiche Pflegerinnen vorhanden sind. Undurchführbar ist die Bäderbehandlung in einer engen Wohnung. Kontraindiziert ist sie bei Typhen, welche zu Darmblutungen neigen.

Vor ganz kurzer Zeit ist eine Arbeit von Jacob (6) erschienen aus der Klinik Prof. Moritz, welche von ähnlichen Gesichtspunkten aus ebenfalls



einer antipyretischen Typhusbehandlung das Wort redet und die Verwendung kleiner Pyramidondosen empfiehlt.

Aspirinbehandlung des Abdominaltyphus findet sich bereits in der Literatur, doch sind die Angaben darüber zum Teil sehr ungünstige (7), indem über Kollapszustände nach Aspirindarreichung berichtet wird. Ihnen stehen allerdings auch günstige Berichte gegenüber (8).

In allen Fällen, von welchen in der Literatur berichtet wird, wurden nur grössere Dosen verwendet. Eine regelmässige Anwendung so kleiner Dosen, wie sie von Prof. Pal geübt wird, scheint bisher nicht versucht.

Die stark antifebrile Wirkung selbst kleiner Aspirindosen wurde vornehmlich bei den Fieberzuständen der Phthisiker empfohlen [Cibulski, Thieme (9)]. Es finden sich auch abratende Stimmen. Bei der vielfachen Anwendung der kleinen Dosen beim Typhus haben wir nie üble Erfahrungen gemacht. Die Patienten haben keinerlei subjektive Beschwerden. Starke Schweissausbrüche haben wir nur hier und da einmal beobachtet. Beim Wiederanstieg der Temperatur selten Frösteln, kein Schüttelfrost. Herz und Gefässsystem lassen keinerlei auffällige Erscheinungen erkennen. Wir haben nie einen Kollaps gesehen. Wir glauben daher, gerade Stationen mit zahlreichen Typhusfällen diese Behandlungsmethode empfehlen zu sollen.

Die Art der Aspirinwirkung beim Typhus ist ohne weiteres aus der Fieberkurve I ersichtlich.

In allen hier zitierten Krankengeschichten haben biologische Methoden (Agglutination, Bakterienzüchtung) die Diagnose gesichert.

Krankengeschichte von V. P., 33 Jahre alt. Eintritt am 13. Oktober 1909. Seit 7 Tagen Uebelbefinden, Erbrechen, Fieber.

Status praesens (bei der Aufnahme): Grosser, kräftiger Mann. Temperatur 40°, Puls 108, Herz, Lunge normal. Abdomen aufgetrieben. Auf der Bauchhaut einzelne Roseolen. Milz gross, palpabel.

Am 3. und 6. Tage des Spitalaufenthaltes Darmblutung. Entgegen der Angabe des Patienten dürfte es sich also um die 3. Krankheitswoche handeln.

Es ist die Wirkung der kleinen Aspirindosen (0,25 g) sehr deutlich. Unmittelbar nach der Gabe fällt die Temperatur steil ab. Am 17., 21., 22. und 23. finden sich Temperatursenkungen bis zu 3 Graden. Der Abfall ist ein sehr rascher, nach 2 bis $2^1/_2$ Stunden ist der Tiefpunkt erreicht, es erfolgt dann ein ebenso schneller oder etwas verzögerter Temperaturaufstieg. Sehr selten, hier und da versagt auch einmal eine Aspiringabe und ruft nur Abfälle unter 1° hervor (so am 22. um 8 Uhr und am 24. um 7 Uhr). Einen guten Vergleich mit dem Fieberverlauf ohne jede medikamentöse Beeinflussung bieten die Kurven vom 25., 26., 27. und 28. Trotzdem die Temperatur hier schon eine recht schwankende ist, finden sich keine gleich schnellen und gleich tiefen Abfälle.

Als zweite Fieberkurve (II) bringen wir die des Patienten F. S.



Hier sei die Wirkung kühler Packungen und des Aspirins gegenübergestellt. Die kühlen Packungen wurden so vorgenommen, dass die Patienten bis zum Hals unter Einbeziehung der unteren und oberen Extremitäten in ein nasskaltes (27 bis 25° C) Leinen gewickelt wurden. Ueberall dort, wo Bäder nicht ausführbar sind, werden derartige Prozeduren gerne vorgenommen. Aus der Kurve ist ohne weiteres die gewöhnlich geringe Wirkung der Packung und die häufig beträchtliche Aspirinwirkung ersichtlich.

Auszug aus der Krankengeschichte von F. S., aufgenommen am 14. Juli 1908, erkrankt am 9. Juli mit Kopfschmerz, Mattigkeit, Diarrhöen. Der Befund ergab: Fieber von 38—39°, im Laufe der folgenden Woche ansteigend; Milz in der ersten Woche wenig vergrössert, in der zweiten deutlich palpabel. Jetzt auch Roseolen.

Die Aspirinwirkung ist wie in der früheren Kurve gewöhnlich eine prompte.

Nachdem wir in einer grösseren Zahl von ähnlichen Fällen so die Wirkung der kleinen Aspirindosen kennen gelernt hatten, versuchten wir, ob sich diese Beobachtung zu einem sicheren Nachweis der spezifischen Aspirinwirkung verwerten lasse.

Ist das Aspirin eine, nur übler Nebenwirkungen freie Salizylsäure, dann muss auch die Salizylsäure allein die gleichen Temperaturerniedrigungen geben. Wir mussten daher bei Typhusfällen, die prompt auf Aspirin reagierten, nur versuchen, ob Salizylsäure in gleicher Dosis ebenfalls die steilen Unterbrechungen der Fieberkurve hervorruft.

Wir haben dies nun in einer Reihe von Fällen geprüft und gewöhnlich keine Temperatursenkung nach 0,25 g Salizylsäure gefunden. Nur sehr selten traten Erniedrigungen von höchstens einem Grad auf. Starke Erniedrigungen von 2 oder 3 Graden, wie sie auf Aspirin nicht selten erfolgen, sahen wir nach Salizylsäure niemals.

Zum Belege diene Kurve III der Patientin J. H. und Kurve IV von Patientin M. C.

Den starken Knickungen mit tiefen Einsenkungen durch Aspirin (über 2°) am 31. III. und 4. IV. in Kurve III steht die sehr geringe Temperatursenkung am 3. IV. auf Salizylsäure gegenüber. Solche Schwankungen finden sich auch ohne jede medikamentöse Beeinflussung am 1. IV. und 6. IV.

Auszug aus der Krankengeschichte der J. H., 23 Jahre alt, aufgenommen am 29. März 1909. Mit 20 Jahren Parametritis. Mit 21 Jahren Appendizitis (nicht operiert), bald darauf Lungenkatarrh. Seit 3 Wochen Fieber, Kopfschmerz, Brustschmerzen, Brechreiz, Mattigkeit.

Status praesens: Schwächliche Person. Ueber der Lunge links hinten unten an einer zirkumskripten Stelle Bronchialatmen, sonst überall verschärft vesikulär. Kor., Abdomen ohne Besonderheiten. Milz nur perkutorisch vergrössert. Häufiges Nasenbluten.



3000 Leukozyten, deutlich relative Lymphozytose.

Dekursus: 30. III. Roseolen auf der Bauchhaut. 1. IV. Deutlicher, weicher Milztumor, eben palpabel; am 8. IV. Darmblutung. 13. IV. Erster fieberfreier Tag. Beginn der ungestörten Rekonvaleszenz.

Kurve IV. Am 26. III. Aspirin, nicht sehr wirksam (Senkung 1,3°). Am 27. III. auf Salizylsäure ebenfalls Senkung von 1,3°. Hingegen ist am 28. III. und besonders am 30. Salizyl ohne jede Wirkung; besonders deutlich im Vergleich mit der sehr starken Wirkung des Aspirins in den folgenden Tagen. Nur geringe Wirkung von Salizylsäure auch in Kurve I, 14. Oktober, ersichtlich. Trotz Salizylsäure weiterer starker Anstieg in Kurve V von Patient S. M. am 24.

Auszug aus der Krankengeschichte der C. M., 22 Jahre alt, aufgenommen am 24. März 1910. Bisher immer gesund. Vor 14 Tagen starker Husten, Rückenschmerzen. Nach 3 Tagen schwanden die Schmerzen, doch besteht seitdem Fieber.

Status praesens: Schlanke, kräftige Patientin; über den Lungen bronchitische Geräusche, sonst mit Ausnahme des Fiebers kein pathologischer Befund. Am 30. III. Roseolen auf der Bauchhaut.

Salizylsäure in geringer Dosis zeigt also keine oder eine weit geringere Wirkung als Aspirin.

Nachdem die Meinung, dass die Salizylsäure Träger der stark antipyretischen Aspirinwirkung sei, sich als unhaltbar erwies, musste noch geprüft werden, ob vielleicht die zweite Komponente des Aspirins — die Essigsäure — die stark antipyretische Wirkung bedinge.

Kurve III am 2. IV. und Kurve IV am 1. IV. widerlegt diese Meinung. Verwendet wurde natürlich nur die Menge Essigsäure, welche aus 0,25 g Aspirin abspaltbar ist. Ein Gemenge von der entsprechenden Quantität Essigsäure und 0,25 g Salizylsäure vermochte ebenfalls nicht — Kurve IV am 4. IV. — eine Temperatursenkung hervorzurufen.

Die Temperaturerniedrigung durch Aspirin kann daher weder durch die Wirksamkeit einer einzelnen der Komponenten, noch durch die Wirksamkeit beider Komponenten erklärt werden. Die antipyretische Wirkung kommt erst zustande durch den organischen Körper, welcher durch chemische Synthese aus beiden Körpern neu entsteht. (Vergl. Hans Horst Mayer, Theorie der Narkose.)

Es wäre noch zu erwägen, ob nicht einfach die Besetzung des Hydroxyls in der Salizylsäure die antipyretische Wirkung hervorruft.

Wir haben deshalb (Kurve V) Versuche mit Diaspirin, dem Bernsteinsäureester der Salizylsäure vorgenommen.

Vergleich der Aspirinwirkung vom 26. mit der Diaspirinwirkung vom 25. und 28. zeigt die geringere Wirksamkeit des letzteren.

Ebenso zeigt Diplosal, die Salizylsalizylsäure, in Kurve VI so gut wie keine Wirkung [vgl. Thür (10)].

Zwecks Erklärung der Aspirinwirkung drängte sich weiterhin noch

der Gedanke auf, ob nicht überhaupt azetylierte Hydroxyle Temperaturerniedrigung verursachen. Wir haben deshalb in Kurve IV am 2. IV. und 4. IV. mit den azetylierten aliphatischen Hydroxylen im Triazetin Versuche unternommen. Es war in jeder Dose die gleiche Menge Azetyl wie im Aspirin. Es traten jedoch keinerlei bedeutendere Temperatursenkungen auf, obwohl an demselben Tage Aspirin starke Temperatursenkungen hervorrief. Einzelne Versuche mit Essigsäure, Salizylsäure, Diplosal haben wir mit gleichem Resultate auch noch in einigen anderen Fällen ausgeführt, doch wäre es zu weitläufig, dieselben noch alle mitzuteilen.

Krankengeschichte zu Kurve V. (Auszug der Fieberkurve von) Pat. Stefan M., 25 Jahre alt, aufgenommen am 3. X. 09. Seit 14 Tagen Uebelkeit, Fiebergefühl.

Status praes.: Kräftiger Mann, guter Ernährungzustand. Diffuse Bronchitis, Herz normal, Milz etwas vergrössert, eben palpabel. Fieber schwankt zwischen 36,6—39,4°, um erst in den folgenden Tagen eine hohe Kontinua zu geben. Wird erst am 8. XI. fieberfrei.

Krankengeschichte zu Kurve VI. Pat. Therese St., 25 Jahre alt, aufgenommen am 6. XI. 08. Seit 8 Tagen erkrankt mit Mattigkeit, Fieber. Letzter Partus 8. X. 08.

Status praes.: Ziemlich kräftiger Körperbau. Auf der Haut viele Roseolen, Kor normal, diffuse Bronchitis, Milz palpabel.

Zum Schlusse seien die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche noch einmal zusammengefasst. Die von Prof. Pal bei Typhus angewendeten kleinen Aspirindosen (0,25 g) rufen fast immer eine starke, antipyretische Wirkung hervor. Eine dauernde Verwendung derartiger Dosen ergibt eine sehr einfache und praktische Typhusbehandlung. Die gleiche antipyretische Wirkung lässt sich nicht durch entsprechende Dosen von Salizylsäure und Essigsäure hervorrufen. Andersartige Paarungen dieser Komponenten, der Salizylsäure im Diaspirin und Diplosal, der Essigsäure im Triazetin lassen in der geringen Dosis keine gleich erhebliche antipyretische Wirkung erkennen. Die auffällige antipyretische Wirksamkeit ist daher eine spezifische Wirkung der Azetylsalizylsäure.

Literatur.

1) Dreser, Pharmakologisches über Aspirin. Pflügers Arch. f. Phys. Bd. 76. — 2) Literatur über Aspirin am besten bei Seifert, Sammelreferat über Aspirin. Pharmakol. u. therapeut. Rundschau. 1905. Nr. 9. — 3) Loc. cit. — 4) Melchior, Therapie der Gegenwart. 1908. Nr. 8. — 5) Chidichimo, Therap. Monatsh. 1906. Nr. 8. —. 6) Jacob, Münchener mediz. Wochenschr. 1910. Nr. 33. — 7) Sazert, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 68. — Kropil, Allgem. med. Zeitung. 1900. — 8) Serrate, Wiener klin. Rundschau. 1900. Nr. 14. — Landau u. Schuchnak, Die Heilkunde. 1901. — 9) Thieme, Therapeut. Monatshefte. 1903. — Cibulski, Therapie der Gegenwart. 1902. Nr. 9. — 10) N. Thür, Ein neues Salizylpräparat „Diplosal". Wiener med. Wochenschr. 1909. No. 14.



VII.

Aus der I. medizinischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Wien.
(Professor Pal.)

Studien über die Wirkung der Azetylsalizylsäure.

II. Experimentelle Beiträge.

Von

Dr. **S. Bondi** und cand. med. **Hans Katz.**

(Mit 2 Kurven.)

A. Die Wirkung der Azetylsalizylsäure beim Wärmestich.

Die genauere Feststellung der antipyretischen Kraft der Azetylsalizylsäure beim menschlichen Abdominaltyphus veranlasste uns, Versuche auszuführen, welche ein genaueres Erkennen des Mechanismus dieser antipyretischen Wirkung ermöglichen sollten.

Bei jeder antipyretischen Wirkung kommen zunächst zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder die Entfieberung kommt dadurch zustande, dass das Medikament auf die Krankheit und fiebererregende Noxe selbst einwirkt und durch deren Schädigung antipyretisch wirkt, oder sie wirken nach Schmiedeberg als Fiebernarkotika, welche das durch die Toxine übererregte Wärmezentrum in lähmendem Sinne beeinflussen. Es gibt allerdings auch Fiebermittel, bei welchen sich beide Wirkungen feststellen lassen (Chinin).

Unsere Versuche gingen nur darauf aus, zu entscheiden, ob die in der Klinik sichergestellte, allgemein sedative Wirkung des Aspirin mit seiner antipyretischen Wirkung in Zusammenhang steht. Es musste dann die antipyretische Aspirinwirkung sich dadurch erklären lassen, dass das Aspirin in die Reihe der Fiebernarkotika gehört.

Zu diesem Zwecke war es nur nötig, Versuche an Tieren zu unternehmen, deren Fieber nicht durch toxische Ursachen hervorgerufen war, sondern ausschliesslich durch eine reine Erregung des zentralen Nervensystems. Ein derartiges Fieber entsteht beim Kaninchen nach Ausführung des Aronsohn-Sachsschen Wärmestiches. Er wurde zum Studium der Antipyretika zuerst von Gottlieb (1) verwendet. Wir haben nun zunächst beobachtet, ob Aspirin beim Wärmestich überhaupt antipyretisch wirkt und nach positiver Feststellung dieser Tatsache, ebenso wie beim

Typhus, danach geforscht, ob an dieser antipyretischen Wirkung das Aspirin oder seine Muttersubstanz — die Salizylsäure — Schuld trage.

Die Ausführung des Wärmestiches geschah genau nach Vorschrift. Der Eingriff dauert nur wenige Minuten. Grosses Gewicht haben wir auf strengste Asepsis gelegt. Bestreichung des rasierten Operationsgebietes mit Jodtinktur, Abdichtung desselben durch sterile Kompressen etc.

Gleich anderen Autoren beobachteten wir mitunter Ausbleiben von Fiebersteigerung, die Höhe des Fiebers und die Dauer ist vielen individuellen Schwankungen unterworfen. Immer aber verläuft das Fieber als Kontinua.

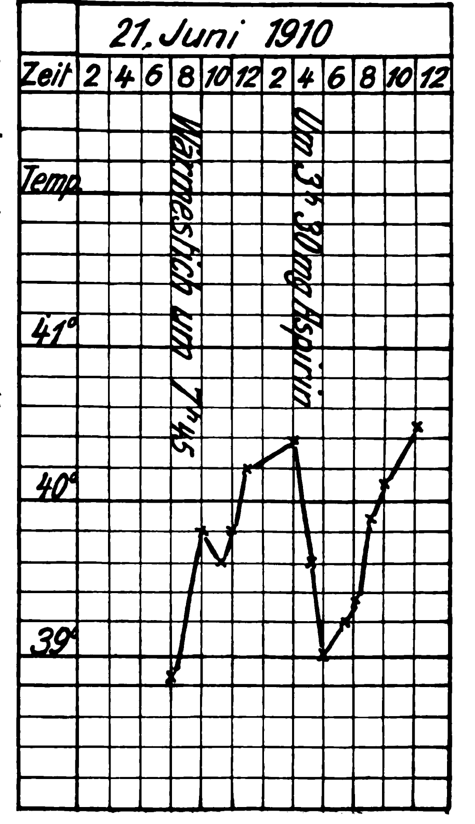
Das Aspirin, resp. die Salizylsäure wurde subkutan verabreicht, in Form einer einprozentigen Lösung, welche durch Lösen von 1 g Aspirin in genau entsprechender Menge einer einfachen normalen Lösung von Natriumbikarbonat und Auffüllung auf 100 ccm gewonnen war, 1 ccm entpricht 10 mg Aspirin.

In der später folgenden Generaltabelle sind alle unseren verwertbaren Versuche zusammengestellt.

Zunächst seien einige Versuche in extenso angeführt.

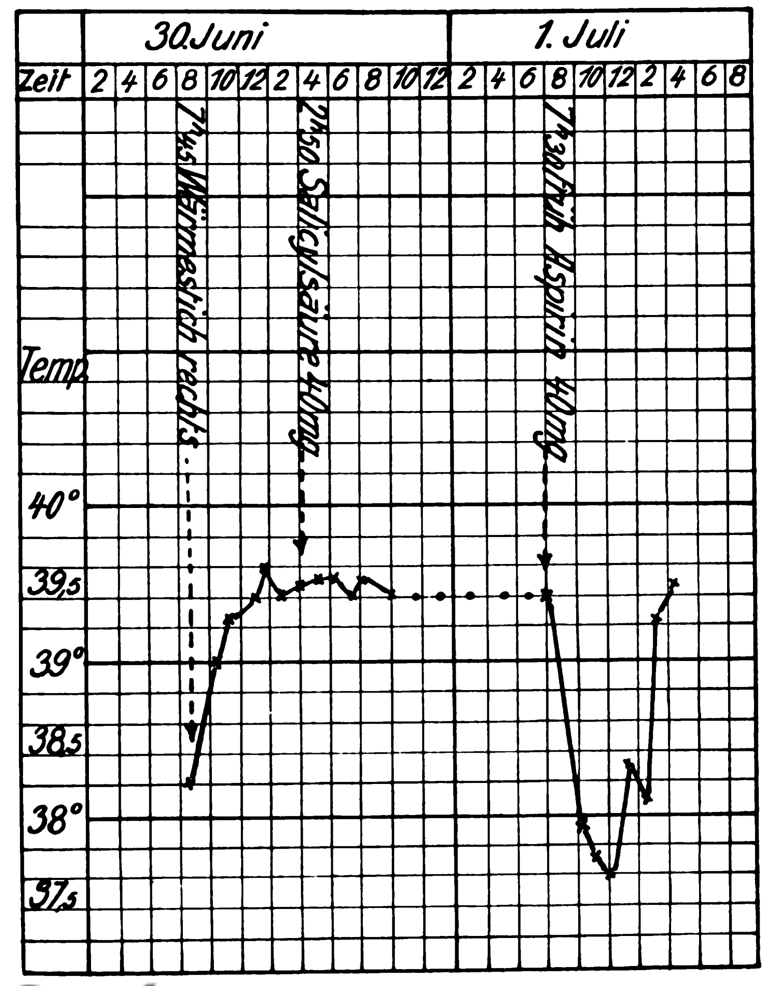
Aspirin. — Kaninchen XII, braun. Gewicht 1250 g. 21. Juni 1910.

Uhr	Temp.	Bemerkungen
7,15	38,85	21. Juni früh.
7,45	—	Ausführung des Wärmestiches.
9,00	39,81	
10,00	39,6	
11,00	39,82	
12,00	40,2	
2,45	40,4	Erhält sofort n. d. Messung 30 mg Aspirin subkutan bei Fieberhöhe 1,55°.
4,00	39,6	
4,30	39,15	
5,00	39,05	Abfall: 1,35°.
6,00	39,20	
7,00	39,35	
8,00	39,91	
9,00	40,12	
11,00	40,45	Aufstieg: 1,40°.



Aspirin und Salizylsäure. — Tier XVII. Gewicht 1100 g. 30. Juni 1910.

Uhr	Temperatur	Bemerkungen
7,15	38,2	30. Juni früh.
7,45	—	Wärmestich rechts.
9,10	39,0	
10,25	39,25	
11,20	39,4	
12,10	39,6	
1,10	39,4	
2,10	39,45	Fieberhöhe 1,25°.
2,50	—	40 mg Salizylsäure subkutan.
3,55	39,5	
4,35	39,5	
5,10	39,55	
5,37	39,5	Kein Abfall.
6,15	39,4	
7,00	39,5	
7,30	39,4	
9,00	39,45	
7,30	39,4	1. Juli früh. — Erhält sofort nach der Messung 40 mg Aspirin subkutan.
8,30	38,5	
9,10	37,9	
9,50	37,85	
11,00	37,6	Abfall: 1,8°.
12,10	38,3	
1,15	38,1	
2,00	39,25	
3,10	39,5	Aufstieg: 1,9°



Aspirin und Salizylsäure. — Tier XXXVII. Gewicht 2050 g. 28. Juli 1910.

Uhr	Temperatur	Bemerkungen
2,45	39,15	28. Juli nachmittags.
7,30	—	Wärmestich links.
8,30	39,75	
6,30	40,3	29. Juli.
8,00	40,1	
8,55	40,0	
9,35	40,15	
9,55	40,05	Erhält sofort nach der Messung 30 mg Salizylsäure subkutan. Fieberhöhe 0,9°.
10,30	40,15	
11,00	40,1	
12,00	40,0	Kein Abfall.
2,30	40,9	
3,10	40,95	Erhält sofort nach der Messung 40 mg Aspirin subkutan bei Fieberhöhe 1,8°.
3,40	40,65	
4,20	40,35	
5,00	40,15	Abfall: 0,8°.
6,00	40,6	
6,30	40,6	Erhält sofort nach der Messung 30 mg Salizylsäure subkutan. Fieberhöhe 1,45°.
7,00	40,7	
7,30	40,8	
8,00	40,8	Kein Abfall.
8,30	40,8	

Bemerkungen zur Tabelle:

Unter „Zeit nach dem Stich“ ist die Zeitdauer in Stunden angegeben, welche seit dem Wärmestich verstrichen ist, unter „Fieberhöhe“ ist die Niveaudifferenz in Temperaturgraden zu verstehen zwischen der Normaltemperatur des Tieres und der Fiebertemperatur unmittelbar vor der Injektion. Unter „Ausfall“ ist die Beurteilung des Versuches gemeint.

Als negativ werden die Versuche bezeichnet, wo der Abfall geringer ist als 0,8°. Als positiv werden die Versuche bezeichnet, welche einen Temperaturabfall von 0,8° und mehr ergeben.

Völlig negativ (= neg. —) sind die Versuche, welche überhaupt keinerlei Erniedrigung der Temperatur merken lassen.

Stark positiv (= pos. +) sind die Versuche, bei denen der Abfall 1° und mehr beträgt.

Die nebenstehende Tabelle enthält 29 Versuche bei 22 Kaninchen, davon sind 19 Aspirinversuche, 10 Salizylversuche.

Resultat: von 19 Aspirinversuchen sind

15 positiv (10 davon stark positiv) und

4 Versuche negativ (davon keiner völlig negativ).

Von 10 Salizylsäureversuchen sind alle 10 negativ (davon 5 völlig negativ).

Daraus ergibt sich, dass die Azetylsalizylsäure auch beim Wärmestich und zwar in geringer Dosis eine meist ziemlich starke antipyretische Wirkung hat; Salizylsäure dagegen keine oder nur eine weit geringere. In seltenen Fällen versagt auch die Azetylsalizylsäure.



General-Tabelle.

Tier Nr.	Gewicht g	Mittel	Dosis mg	Zeit nach dem Stich Stunden	Fieberhöhe	Abfall	Aufstieg	Ausfall
IX	—	Aspirin	30	7	1,75	0,4	nicht gemessen	neg.
X	—	„	35	4	1,2	1,0	1,3	pos. +
VIII	1550	„	30	3	1,7	1,15	1,2	pos. +
XI	1150	„	30	$8^{1}/_{2}$	0,9	1,45	1,3	pos. +
XII	1250	„	30	$6^{3}/_{4}$	1,55	1,35	1,4	pos. +
XIIIa	1460	„	30	$4^{1}/_{4}$	2,7	0,85	0,75	pos.
XIIIb	1460	„	50	24	1,55	1,15	0,8	pos. +
XIV	1150	„	30	8	0,85	0,85	0,8	pos.
XV	1200	„	30	4	1,6	1,0	0,25	pos. +
XVI	1150	„	30	$4^{1}/_{2}$	1,65	1,4	0,4	pos. +
XVII	1100	„	40	24	1,2	1,8	1,9	pos. +
	1100	Salizylsäure	40	6	1,3	0	0	neg. —
XVIII	1450	„	40	—	0,8	0	0	neg. —
XXI	1100	„	50	9	0,9	0	0	neg. —
XXIII	950	„	30	4	1,0	0,5	0,45	neg.
XXVI	800	Aspirin	40	6	1,2	0,25	0,4	neg.
XXXVIII	1500	„	40	31	1,6	0,85	0,85	pos.
	1500	Salizylsäure	50	35	1,6	0,75	0,75	neg.
XXIX	1510	Aspirin	30	8	1,4	1,25	1,0	pos. +
XXXI	1250	„	30	4	2,6	0,65	0,65	neg.
	1250	Salizylsäure	30	12	2,2	0,25	0,4	neg.
XXXII	1250	Aspirin	40	25	2,2	0,6	0,7	neg.
XXXIII	1400	Salizylsäure	30	5	1,2	0	0,3	neg. —
XXXV	2500	Aspirin	30	20	1,6	1,0	0,6	pos. +
	2500	Salizylsäure	30	13	1,5	0,6	0,6	neg.
XXXVI	1900	„	30	13	0,95	0,25	0,25	neg.
	1900	Aspirin	30	20	1,2	0,87	0,86	pos.
XXXVI	2050	„	40	19	1,7	0,8	0,45	pos.
	2050	Salizylsäure	30	23	1,5	0	0	neg. —

Jedenfalls zeigen diese Untersuchungen, dass die stark antifebrile Kraft der Azetylsalizylsäure auch darin bestehen dürfte, dass sie zentral erregte Nervenapparate, in deren Folge das Fieber entsteht, zu beruhigen vermag. Die Azetylsalizylsäure gehört also in die Reihe der Fiebernarkotika. Es ist dies von Bedeutung, weil sich vielleicht die vielfach erprobte, schmerzstillende Wirkung der Azetylsalizylsäure durch Beruhigung erregter Nervenapparate erklären lässt.

B. Die Spaltbarkeit der Azetylsalizylsäure.

Nachdem wir in den vorausgehenden Versuchen zu der Meinung gedrängt wurden, dass im Organismus nach Aspirineinfuhr Aspirin und nicht allein Salizylsäure zur Wirkung komme, mussten wir uns die zweifelnde Frage vorlegen, wie kann denn bei der leichten Spaltbarkeit des Aspirins dieses im Organismus zur Wirkung kommen. Am besten und einfachsten erschiene diese Frage gelöst, wenn es gelänge, nach Aspirineingabe dieses im Harne nachzuweisen. Obwohl Dreser in seiner ersten Arbeit bereits ausführte, dass er nach Aspirineinnahme nicht imstande war, diese Substanz im Urin nachzuweisen, glaubten wir



doch, die Untersuchung dieser Frage noch einmal in Angriff nehmen zu sollen. Einmal wegen der angeführten, grundlegenden Bedeutung der Frage, dann aber wegen der bei Mensch und Tier beobachteten individuellen Schwankung in der Aspirinwirkung. Es musste daher der Harn von verschiedenen Personen untersucht werden; war ja a priori die Möglichkeit nicht ganz abzuweisen, dass vielleicht nur die Personen kein Aspirin im Harne haben, die keine starke Aspirinwirkung äussern, indem diese es frühzeitig spalten.

Weiterhin glaubten wir die Frage wegen ihrer hohen Bedeutung auch noch mit einer anderen als der von Dreser benutzten Methode untersuchen zu sollen.

Die Versuche hat der eine von uns (Bondi) gemeinsam mit Dr. phil. B. Smieciuszewski in folgender Weise ausgeführt:

Von ganz frischem Mischharn von verschiedenen Patienten, welche reichlich zu therapeutischen Zwecken Aspirin bekamen, wurde je $^1/_2$ Liter mit Salzsäure bis zur Blaufärbung von Kongopapier angesäuert und mit 150 ccm Essigäther im Scheidetrichter gut durchgeschüttelt. Nach einigen Stunden wurde der Harn abgegossen und der stark emulgierte Extrakt neuerlich mit etwa 50 ccm Essigäther bis zur völligen Klärung geschüttelt. Nach einiger Zeit wurde die trübe, untere Flüssigkeitsschicht abgegossen und der essigätherische Harnextrakt mehrere Male mit destilliertem Wasser geschüttelt. Hernach wurde er über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Der Essigäther wurde auf dem Dampfbad abdestilliert, bis auf eine geringe Flüssigkeitsmenge, aus welcher im Vakuumexsikkator alsbald reichliche Kristallisationen entstanden.

Aus 3 Liter Harn konnten so 3 g einer an der Oberfläche etwas bräunlich gefärbten, krystallinischen Masse gewonnen werden.

Eine Spur der Substanz in Alkohol gelöst und mit Wasser versetzt, gibt mit Eisenchlorid intensivste Violettfärbung.

Hiermit war also Salizylsäure nachgewiesen und es bestand nun die Aufgabe, ob sich darin nicht auch Aspirin finden lasse.

Neutralisiert man nun 1 g Aspirin (in etwas Alkohol und in Wasser gelöst) unter Zusatz von Phenolphtalein mit Lauge, so sind genau 5,68 Normal-Lauge dazu nötig. Fügt man dann wiederum 5,68 ccm Lauge zu und kocht einmal auf, so bedarf man zur Neutralisation der vom Phenolphtalein stark rot gefärbten Flüssigkeit nur einen Tropfen Normal-Salzsäure, da beim Kochen die Azetylgruppe abgespalten wird und als Essigsäure den Laugenüberschuss neutralisiert (siehe Dreser). 0,5 g der von uns gewonnenen Substanz in Alkohol und 100 ccm Wasser gelöst, verbrauchten zur Neutralisation 3,7 ccm Normal-Lauge (berechnet für 0,5 g reine Salizylsäure 3,62 ccm). Mit der gleichen Menge Lauge versetzt, aufgekocht, wurde zur Neutralisation genau 3,7 ccm Normal-Salzsäure verbraucht.

Es waren also keine abspaltbaren Azetylreste darin enthalten, daher kein Aspirin nachweisbar (Salizylursäure ist schwer spaltbar).



Weiter wurde noch 1 g Substanz genau in entsprechender Menge Lauge und 100 ccm Wasser gelöst und destilliert. Im Destillat war keinerlei Essigsäure nachweisbar. (Kontrollversuch mit 1 g Aspirin ergab fast quantitativ die berechnete Menge Essigsäure.)

Wir konnten also auf anderem Wege wie Dreser ebenfalls die Abwesenheit von Aspirin im Harn feststellen.

Die weiteren Fragen, die wir darnach zu untersuchen hatten, waren die folgenden:

1. Ist die Möglichkeit überhaupt vorhanden, dass Aspirin als solches ungespalten resorbiert wird?

2. Falls diese Möglichkeit besteht, wo wird im Organismus das Aspirin gespalten?

Das Aspirin wird in ungelöstem Zustande eingenommen und gelangt als solches in den Magen. Hier sind im sauren Medium kaum Bedingungen für eine Lösung und Resorption gegeben. Nach Dreser wird Aspirin im sauren Magensaft selbst im Laufe von 2 Stunden nur wenig gespalten. Aus dem Magen tritt das Aspirin in den Darm über. Hier könnte es einerseits im alkalischen Darmsaft, andererseits in der Galle zur Lösung und mithin auch zur Resorption kommen. Wie verhält es sich nun mit der Spaltung in dem alkalischen und fermentreichen Darmsaft?

Dreser fand eine ungemein schnelle und energische Spaltung von Aspirin in alkalischen Flüssigkeiten. Genauer, quantitiv hat er jedoch nur das Verhalten in verdünnter Lauge geprüft und dabei gefunden, dass schon nach zwei Minuten bei Zimmertemperatur etwa 60 pCt. des Aspirins zerstört waren.

Das Verhalten in Sodalösung hat Dreser mehr qualitativ geprüft und aus dem schnellen Auftreten einer starken Eisenchloridreaktion auf sehr schnelle Spaltung geschlossen. Wir sind jedoch nicht der Meinung, dass diese Resultate für die uns interessierende Frage näher in Betracht kommen.

Heffter (3) hat nämlich gezeigt, dass die Reaktion des Dünndarminhaltes keineswegs stark alkalisch sei und höchstens einer 1 proz. Bikarbonatlösung gleichkomme.

Die Spaltbarkeit des Aspirins in einprozentiger Bikarbonatlösung wurde aber bisher noch nicht untersucht.

Wir haben unsere Untersuchungen daher so ausgeführt, dass wir zunächst die Spaltbarkeit des Aspirins in Bikarbonatlösung, dann in der gleichen Lösung unter Zusatz von Fermenten und Galle geprüft haben. Methodisch sind wir immer gleich in der Weise vorgegangen, dass wir 1 g Aspirin in 5,6 ccm Einfach-Normalbikarbonat lösten, dann auf 100 ccm mit 1 proz. Lösung von Bikarbonat auffüllten. Nach Ablauf von 2 bzw. 5 Stunden wurde mit Salzsäure angesäuert (Kongopapier blau), mit Aether 5 mal im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Die gesammelten Aetherportionen zur Entfernung der Salzsäure einmal mit



destilliertem Wasser ausgeschüttelt, der Aether durch Stehenlassen bei Zimmertemperatur verdampft. Die letzten Reste wurden mitunter auf einem zuvor angewärmten, dann abgelöschten Wasserbade vertrieben.

Der Aetherrückstand wurde in 30 ccm Alkohol (95 proz.) gelöst, mit 60 ccm Wasser verdünnt und titriert unter Zusatz von Phenolphtalein. Die etwas schwankenden Titrationsergebnisse des Aetherextraktes rühren von unvermeidlichen geringen Verlusten her oder auch daher, dass wir die eingrammigen Pulver direkt in der Dispensation der Apotheke verwandten. Die verbrauchte Menge Normallauge wurde genau ein zweites Mal zugesetzt, aufgekocht und mit Salzsäure zurücktitriert. Die Differenz zwischen den zum zweiten Male zugesetzten Kubikzentimetern Lauge und den zur Neutralisation verwendeten Kubikzentimetern Salzsäure gibt die Menge des noch im Aetherextrakt vorhandenen, also nicht gespaltenen Aspirins an (in Millimetern).

Versuch 1: Bikarbonat allein. 1 g Aspirin, 5,6 ccm $\frac{n}{1}$ Bikarbonat, 100 ccm 1 proz. Lösung von Bikarbonat — 2 Stunden bei 37° — Aetherrückstand braucht 5,8 ccm $\frac{n}{1}$ Lauge, dazu 5,8 ccm $\frac{n}{1}$ Lauge, einmal aufgekocht.

Wird von 0,8 ccm $\frac{n}{1}$ Salzsäure neutralisiert (daher Aspiringehalt entsprechend 5,0 ccm $\frac{n}{1}$ Lauge).

Versuch 2: Gleiche Versuchsanordnung. Zur Neutralisation verbrauchte Lauge 6,1 ccm. Nach Zusatz gleicher Menge und Aufkochen werden zur Neutralisation 1,5 ccm HCl verbraucht.

Ergebnis: Die Spaltung von Aspirin in Bikarbonatlösung beträgt bei 37° nach zwei Stunden ca. 16 pCt., nach 5 Stunden ca. 25 pCt. des angewandten Aspirins. Die Spaltung ist unter diesen Umständen daher eine sehr geringe und langsame.

In den weiteren Versuchen wurde zu den sonst gleichen Aspirinlösungen noch Ferment hinzugesetzt. Da wir keinen Pankreasfistelsaft hatten, unternahmen wir unsere Versuche mit drei käuflichen Präparaten, und zwar Trypsin Grubler, Pankreon Rhenania und Pancreatinum absolutum Merck.

Versuch 3: Gleiche Anordnung + 0,1 g Trypsin Grubler. 2 Std. bei 37°. Verbrauch 5,5 ccm $\frac{n}{1}$ Lauge, dazu 5,5 ccm $\frac{n}{1}$ Lauge aufgekocht, wird mit 0,5 $\frac{n}{1}$ Salzsäure neutralisiert.



Versuch 4: Gleiche Anordnung. Zusatz: 5 Pankreontabletten. Dieselben wurden in 50 ccm 1 proz. Bikarbonatlösung verrieben, dann einem Gemenge von 1 g Aspirin, 5,6 ccm $\frac{n}{1}$ Natronbikarbonat, 50 ccm 1 proz. Lösung von Natriumbikarbonat zugesetzt. 5 Stunden bei 37°, Verbrauch 6,0 $\frac{n}{1}$ Lauge, dazu 6,0 $\frac{n}{1}$ Lauge aufgekocht, wird von 2,0 ccm $\frac{n}{1}$ Salzsäure neutralisiert.

In den folgenden Versuchen wurde statt der Fermente selbst Glyzerinextrakt derselben verwendet, wie sie auch v. Fürth und Schütz (4) aus Pankreatin. absol. Rhenania darstellten (6 : 250).

Versuch 6: Gleiche Anordnung + 3 ccm Glyzerinferment aus Pankreatin. absol. Merck + 2 ccm Rindergalle, 5 Stunden bei 37°. Verbrauch 5,4 $\frac{n}{1}$ Lauge, dazu gleiche Menge, wird nach dem Aufkochen von 1,7 ccm $\frac{n}{1}$ Salzsäure neutralisiert.

Versuch 7: Gleiche Anordnung + 12 ccm Glyzerinextrakt aus Trypsin Grubler + 2 ccm Galle, 5 Stunden bei 37°, $\frac{n}{1}$ Lauge 6,0 ccm, dazu gleiche Menge, wird nach Aufkochen von 2,9 ccm einfacher Normal-Salzsäure neutralisiert.

Versuch 8: Gleiche Versuchsanordnung — Galle 2 ccm, 12 ccm Glyzerinextrakt von Pankreontabletten Rhenania, $\frac{n}{1}$ Lauge 6,1 ccm, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 2,1 ccm.

Versuch 9: Pankreat. absol. Merck, Glyzerinferment 12 ccm, 2 ccm Galle; $\frac{n}{1}$ Lauge 6,1 ccm, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 1,9 ccm.

Um die Wirksamkeit der Präparate zu kontrollieren, wurde nach der Versuchsanordnung von v. Fürth und Schütz die Steapsinwirkung kontrolliert. In allen wurde angewandt 20 ccm Oelemulsion, 3 ccm Glyzerinferment, 2 ccm Galle. Nach 5 Stunden und 37° wurde zur Neutralisation verbraucht: Trypsin Grubler 12,6 ccm $\frac{n}{10}$ Lauge, Pankreontabletten 32,8 ccm $\frac{n}{10}$ Lauge, Pankreat. abs. Merck 56,1 ccm $\frac{n}{10}$ Lauge.

Die Präparate waren also aktiv, zum Teil sogar stark aktiv.

Ergebnis: Selbst starke Trypsinpräparate unter Zusatz von Galle können bei 37° und 5 stündigem Digerieren höchstens 50 pCt. des Aspirins spalten. Meist ist die Wirkung geringer.

Es darf daher geschlossen werden, dass sich auch im Dünndarm längere Zeit ungespaltenes Aspirin aufhält. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, dass Azetylsalizylsäure ungespalten resorbiert würde.

Die weitere Frage geht dahin, wo nach der Resorption die Azetylsalizylsäure gespalten wird. Nach Dreser genügt dazu die Alkalinität des Blutes und der Gewebe. Nachdem wir jedoch feststellen konnten, dass die Alkalinität einer einprozentigen Bikarbonatlösung nur langsam und ganz allmählich diesen Spaltungsprozess vollbringt, weiterhin neuere Untersuchungen (5) physikalisch-chemischer Natur die Reaktion des Blutes und der Gewebe für annähernd neutral feststellen, dürfte die Auffassung von Dreser nicht mehr ganz entsprechen.

In folgenden Experimenten sei dazu ein Beitrag gegeben, der vielleicht für weitere Untersuchungen von Bedeutung sein kann:

Organversuch 1: Frühere Anordnung — statt Ferment 10 g geschabter Leber von einem gerade verbluteten Kaninchen. 2 Stunden bei 37°. Von Leberresten durch Gaze filtriert. Aetherextrakt verbraucht 5,8 ccm Lauge, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 3,2 ccm.

Organversuch 2: Gleiche Menge Leber, allein mit Bikarbonatlösung, ohne Aspirin: im Aetherextrakt keine verseifbare Substanz.

Organversuch 3: Gleiche Anordnung, anderes Kaninchen. 1 g Aspirin, 5 Stunden bei 37°, $\frac{n}{1}$ Lauge 6,1 ccm, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 6,1 ccm, also überhaupt kein Aspirin nachweisbar.

Versuch 4: Wie früherer Versuch, aber anderes Kaninchen. Nur Spuren Aspirin nachweisbar.

Versuch 5: Von gleichem Kaninchen, aber 2 Stunden bei 37°. Verbraucht $\frac{n}{1}$ Lauge 6,3 ccm, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 4,2 ccm.

Ergebnis: Durch Zusatz von Kaninchenleber zu einer Aspirinlösung in 1 proz. Bikarbonat wird die Zerlegung sehr beschleunigt. Da 10 g Leber in 100 ccm 1 proz. Bikarbonatlösung wohl kaum eine besondere Vermehrung der Alkalinität bedeuten und ausserdem im Laufe der autolytischen Leberdigestion eher Säuerung entsteht, liegt die Annahme einer vorwiegend fermentativen Spaltung näher. Diese Annahme wird durch weitere Versuche gestützt, welche ergaben, dass kurze Zeit auf 100° erhitzter Leberbrei keinerlei Beschleunigung der Spaltung nachweisen lässt.

Versuch 6. Uebliche Anordnung. 5 Stunden bei 37°.

a) Zusatz von 10 g geschabter Leber — $\frac{n}{1}$ Lauge 5,3 ccm, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 4,7 ccm.



b) Zusatz von gleichem Leberbrei 10 g. Derselbe wurde 15 Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt, nachdem er mit 50 ccm Aq. dest. übergossen worden war. Nachher wurden 50 ccm 2 proz. Bikarbonatlösung zugegeben — und gelöstes Aspirin — $\frac{n}{1}$ Lauge 4,9 ccm, $\frac{n}{1}$ Salzsäure 1,3 ccm.

Es wurden noch einige, gleich verlaufende Versuche ausgeführt.

Vergleichen wir das Ergebnis der mitgeteilten Untersuchungen mit den klinischen und experimentellen, so ist für die Erklärung der spezifischen Wirkung der Azetylsalizylsäure von wesentlicher Bedeutung, dass die Spaltung im Darm wahrscheinlich sehr langsam verläuft. Eine Resorption ungespaltener Azetylsalizylsäure ist ohne weiteres denkbar. Da im Urin nur Salizylsäure erscheint, muss die Säure im Körperinnern völlig gespalten werden. Dies geschieht jedoch nicht allein durch die alkalische Reaktion des Blutes und der Gewebe (nach Dreser), sondern auch durch fermentative Prozesse, wie aus unseren Versuchen mit Leberbrei hervorgeht.

Literatur.

1. Gottlieb, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. 1890. Bd. 26. — 2. Dreser, Pflügers Archiv. Bd. 26. — 3. Heffter, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 51. S. 175. — 4. v. Fürth und I. Schütz, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9. — 5. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Bd. I. S. 192.



VIII.

Referate.

Albert Robin: Thérapeutique usuelle du praticien. Paris, Vigot frères, 1910.

Der bekannte Kliniker gibt in Form von Vorlesungen, die für den praktischen Arzt bestimmt sind, seine Ansichten über die Behandlung einzelner Krankheitsgebiete; mit geistreicher Form verknüpft er eine therapeutische Lehre, die den Allgemeinzustand des Kranken, wie die Sonderheiten seiner Beschwerden berücksichtigt. Das ganze Werk ist von ungewöhnlichem therapeutischem Optimismus durchzogen, der auch vor den Grenzen des Wissens nicht Halt macht: „Der Mensch kann mehr, als er weiss". Es ist ein sehr lesenswertes Buch, das glückliche Anregungen gibt.

His.

Druck von L. Schumacher, Berlin N. 24.



IX.

Ueber die Beziehungen des Nierenkreislaufs zum arteriellen Blutdruck und über die Ursachen der Herzhypertrophie bei Nierenkrankheiten.

Von

H. Senator.

Der Zusammenhang von Herzhypertrophie mit Nierenkrankheiten ist von R. *Bright*, der ihn bekanntlich zuerst erkannt und zu erklären versucht hat, zurückgeführt worden auf *eine Veränderung der Blutbeschaffenheit*, welche als Reiz entweder unmittelbar auf das Herz wirke, oder auf die feinen und kapillaren Gefässe in einer Weise, dass für das Herz eine grössere Anstrengung nötig werde, um das Blut durch das Gefässsystem zu treiben. Im Gegensatz zu dieser Erklärung hat, wie ja auch hinlänglich bekannt ist, *Traube* die Entstehung der (linksseitigen) Herzhypertrophie in streng physikalischem Sinne zu erklären versucht durch die Annahme, dass durch die Verlegung oder den Untergang zahlreicher Blutgefässe in den erkrankten Nieren, insbesondere bei Schrumpfnieren, *erstens* dem Aortensystem abnorm wenig Flüssigkeit in der Zeiteinheit entzogen werde und *zweitens* ein abnorm grosser Widerstand dem arteriellen Stromgebiete zunächst der Nierenarterien und weiterhin in der Aorta erwachse. Durch diese beiden Momente sollte der Druck in der Aorta dauernd erhöht werden und schliesslich zur Hypertrophie des Herzens führen. Die Voraussetzungen *Traubes* von hydrodynamischen Kreislaufsveränderungen haben sich als unhaltbar erwiesen. Es zeigte sich nämlich, namentlich durch die aus C. *Ludwigs* Laboratorium hervorgegangenen Arbeiten, dass weder eine Erhöhung der Widerstände durch Unterbindung der Nierenarterien, noch eine Vermehrung der Flüssigkeitseinfuhr zum Blut eine dauernde Druckerhöhung bewirkt. Dazu kommt die klinische Erfahrung, dass gerade bei der Schrumpfniere, bei welcher ja vorzugsweise die Druckerhöhung und Herzhypertrophie zur Beobachtung kommt, eine Verminderung der Wasserausscheidung durch die Nieren, ausser kurz vor dem Tode und bei drohender Urämie, gar nicht stattfindet, sondern eher das Gegenteil. Die *Traubesche* Theorie ist deshalb, wenigstens in ihrer ursprünglichen Form, ganz aufgegeben.

Aber J. Cohnheim[1]) hat versucht, sie durch eine Modifikation, die freilich nicht mehr als streng physikalisch, sondern etwa als chemisch-physikalisch bezeichnet werden könnte, aufrecht zu erhalten, freilich auch damit bis in die neueste Zeit hinein keine Anerkennung gefunden. Erst vor einem Jahr etwa hat Alwens[2]) die Cohnheimsche Theorie, allerdings mit sehr starker Einschränkung, wieder aufgenommen, weshalb ich auf sie etwas näher eingehen muss.

Cohnheim geht davon aus, dass die Weite der Nierenarterien, und zwar, wie er ausdrücklich sagt, nicht des Hauptstammes und der gröberen Aeste, sondern jener kleineren Zweige, deren Ringmuskulatur tonisch kontrahiert ist, und auf welche vorzugsweise die Vasokonstriktoren und -Dilatatoren ihren Einfluss ausüben, von der Zufuhr des Blutes mit „harnfähigen“ Stoffen (Wasser, Harnstoff, Kochsalz) abhänge. Bleibe die Menge dieser, wie es z. B. bei der Schrumpfniere der Fall sei, die gleiche, so werde trotz der hinter jenen Arterien bestehenden Widerstände, deren Weite und die Menge des in die Nieren einströmenden Blutes die gleiche bleiben. Und „wenn trotz der Widerstände die Menge des den Nieren zuströmenden Blutes unverändert bleibt, so kann die Druckerhöhung nicht ausbleiben“. Ganz klar scheint mir diese Darstellung Cohnheims nicht, denn danach müsste man die Druckerhöhung als die Folge des unveränderten Blutzustromes zu den Nieren ansehen, während sie doch wohl ihre Ursache ist. Wenn ich ihn recht verstehe, so meint er wohl, dass, damit die bezeichneten Nierenarterien sich erweitern und den Nieren eine unverminderte Menge harnfähiger Stoffe zugeführt werde, der arterielle Druck gesteigert sein müsste. Nach Cohnheim „besteht bei der Nierenschrumpfung ein Missverhältnis zwischen der unveränderten Zufuhr des Blutes und den abnormen Widerständen in den Nieren, während der Organismus nach Unterbindung der A. renalis oder nach Exstirpation der Nieren, wenn er dann überhaupt dauernd weiter existieren könnte, sich einfach desjenigen Blutquantums entledigen würde, welches er etwa über den Bedarf der übrigen Organe hinaus bezieht“[3]). Wenn das letztere nicht geschähe, muss, wie Cohnheim selbst ausführlich auseinandersetzt, der arterielle Blutdruck proportional der Grösse des Widerstandes steigen, so lange, bis durch eine anderweitige Abnahme des Widerstandes Kompensation geschaffen ist.

Die Schwäche dieser Beweisführung ergibt sich schon aus der von Cohnheim selbst nicht bestrittenen Tatsache, dass eben nach Unterbindung der Nierenarterien der arterielle Druck nicht steigt. Denn wenigstens unmittelbar nach der Ausschaltung und wohl mehrere Tage lang nach der Ausschaltung des Nierenkreislaufs wird doch wohl der

1) J. Cohnheim, Allgemeine Pathologie. II. Aufl. 1882. S. 357ff.
2) Alwens, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. Bd. 98.
3) Cohnheim, l. c. II. S. 359ff.



Organismus sich des „überschüssig gewordenen Blutes“ noch nicht entledigt haben, müsste also der Aortendruck steigen, was doch nicht geschieht.

Des Weiteren weise ich darauf hin, dass gerade jene kleinen Nierenarterien, welche vermöge ihrer wechselnden Kontraktion und Dilatation in ihrer Weite sich der Zufuhr harnfähiger Stoffe anpassen sollen, wie bekannt und wie auch Cohnheim selbst angibt[1]), bei der „echten Granularatrophie“ verdickt zu sein pflegen und in starre Röhren verwandelt sind. Genug, auch in der Cohnheimschen Modifikation hat Traubes Theorie sich bisher als unhaltbar erwiesen und nicht verhindert, nach anderen Erklärungen für den Zusammenhang von Nierenkrankheiten und Herzhypertrophie zu suchen, die ich zunächst bespreche, bevor ich auf die erwähnte Arbeit von Alwens, welche der Cohnheimschen Theorie, wie gesagt, eine gewisse Berechtigung zuerkennt, eingehe.

Katzenstein[2]) hat angenommen, dass zwischen der vollständigen Abbindung der Nierenarterien und der Erhöhung der Widerstände in ihrem Stromgebiet ein Unterschied bestehe, insofern nach seinen Beobachtungen an Hunden eine blosse Einengung der Nierenarterien, im Gegensatz zu ihrer vollständigen Unterbindung, den arteriellen Blutdruck allerdings erhöhe. Ich habe diese Versuche gleich nach ihrem Bekanntwerden und später noch mehrfach an grossen Kaninchen wiederholt, bin aber zu keinem sicheren und eindeutigem Ergebnis gekommen, d. h. es traten bei blosser Einengung der Nierenarterie ebenso, wie bei ihrer vollständigen Abklemmung geringe Druckschwankungen, auch nach oben von der Norm auf, die sich aber in gleicher Weise auch bei vollständiger Abklemmung oder nur bei Einengung einer Femoralarterie zeigten.

Bei diesen Versuchen wurde der arterielle Druck in einer Karotis mit einem Quecksilbermanometer gemessen. Um eine Art. renalis und eine Art. femoralis wurde je eine Fadenschlinge und eine zunächst geöffnete Gefässklemme gelegt. Alle diese Vorbereitungen geschahen in der Chloroformnarkose. Nachdem der Blutdruck bei vollständig ruhigem Verhalten des Tieres konstant geblieben war, wurde durch Anheben der Fadenschlinge das betreffende Gefäss mehr oder weniger verengt, oder durch die Klemme ganz verschlossen.

Ein gesetzmässiges Verhalten war weder an der Nieren-, noch an der Schenkelarterie festzustellen: Unmittelbar nach der Einengung oder vollständigen Verschliessung hob sich der Druck in beiden ein wenig, zuweilen nach ganz kurz dauerndem Sinken, fiel nach wenigen Minuten wieder ab bis zu der vorherigen (konstanten) Höhe, um auf dieser auch bei längerer Beobachtung (bis zu 20 Minuten) zu bleiben. Die beobachteten Schwankungen dürften auf von der Arterienwand ausgehende sensible Reizung zurückzuführen sein, die trotz der Narkose noch stattfand.

In gleich negativem Sinne sprachen Versuche an Katzen, auf die ich später noch zurückkomme, bei denen, ohne den Blutzufluss zur Niere

1) l. c. S. 351.

2) Katzenstein in Virchows Archiv. 1905. Bd. 182.



ganz aufzuheben, ein erheblicher Widerstand im arteriellen Stromgebiet der Nierenarterie gesetzt wurde.

Bei Katzen teilt sich, wie es scheint, sehr häufig die Nierenarterie gleich nach ihrem Ursprung aus der Aorta in zwei Hauptäste. Wurde der eine von diesen beiderseits unterbunden, also ein abnorm hoher Widerstand in dem Hauptstamm geschaffen, so hatte dies auf die Dauer gar keinen Einfluss auf den Aortendruck. Dieser zeigte nur im Anfang während der unvermeidlichen Manipulationen bei der Herausnahme der Nieren, Blosslegung der Arterien usw. Schwankungen, die zweifellos reflektorischer Natur infolge sensibler Reizung waren. Nach kurzer Zeit wurde der Aortendruck regelmässig und stellte sich auf die ursprüngliche Höhe ein. Eine Steigerung trat auch bei länger fortgesetzter Beobachtung nicht ein.

Auch Alwens, auf dessen Versuche wir noch weiter einzugehen haben, konnte Katzensteins Beobachtungen bei gleicher Versuchsanordnung an Katzen nicht bestätigen.

Uebrigens war in Katzensteins Versuchen die Drucksteigerung nur unbedeutend, bis etwa 10 mm Hg.

L. Krehl[1]) und A. Löb[2]) haben die Vermutung ausgesprochen, dass durch die bei Nephritis in den Glomerulis vorhandenen Widerstände von diesen Gefässen aus reflektorisch eine Steigerung des Tonus im Arteriensystem mit nachfolgender linksseitiger Herzhypertrophie hervorgerufen werde. Hiergegen lässt sich aber einwenden, dass anderweitig bedingte Widerstände in den Knäuelgefässen, wie sie z. B. durch venöse Stauung oder durch Harnsperre geschaffen werden, für sich allein keine Herzhypertrophie verursachen.

In ganz anderer Weise versuchte Gotthelf Marcuse[3]) die arterielle Drucksteigerung zu erklären. Er meinte, dass durch einen im Stromgebiet der Nierenarterien gesetzten Widerstand eine kollaterale Erweiterung der von der Nierenarterie entspringenden Art. suprarenalis entstehe und dadurch die Nebennieren zu gesteigerter Tätigkeit und vermehrter Abgabe von Adrenalin, das ja den Arteriendruck steigert, ins Blut angeregt würden. Die Heranziehung der Nebennieren zur Erklärung der Drucksteigerung und Herzhypertrophie hat ja, wie wir noch sehen werden, eine gewisse Berechtigung, nur freilich in einem anderen, als einem rein hydrodynamischen Sinne. Denn Beitzke[4]) hat in besonders darauf gerichteten Untersuchungen bei Menschen gefunden, dass die aus der Art. renalis entspringende Art. suprarenalis inferior, auf die es eben ankommt, sich sehr verschieden verhält und sogar ganz fehlen kann und dass dies gerade in zwei Fällen von Nephritis mit Herzhypertrophie der Fall war. Eine allgemeine Gültigkeit könnte also Marcuses Erklärung nicht haben. Dazu kommt, dass, wie es nach R. Ehrmanns[5]) Beobachtungen scheint,

1) Krehl, Pathol. Physiologie. 3. Aufl.

2) A. Löb, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 85.

3) G. Marcuse, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29. S. 1352.

4) Beitzke, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 3. S. 118.

5) R. Ehrmann, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1905. Bd. 53 und Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 5. S. 241.



die blosse künstliche Drucksteigerung und Hyperämie in den Nebennieren nicht zu verstärkter Ausschwemmung von Adrenalin ins Blut führen.

Kurz, es war bisher nicht gelungen, zu beweisen, dass die Herzhypertrophie der Nierenkranken durch den abnorm grossen Widerstand im Stromgebiet der Nierenarterien rein hydromechanisch bedingt ist.

Dass der Widerstand in diesem Stromgebiet bei Nephritis, ganz besonders bei der indurativen Form wirklich gesteigert ist, darüber kann kein Zweifel bestehen. Das geht schon aus der anatomisch nachweisbaren Verlegung und Verödung der kleinsten Arterien und Kapillaren hervor, wozu ausserdem noch die vorher schon erwähnte Erkrankung kleinerer und mittlerer Arterien kommt, deren Starrwandigkeit ja eine weitere Erschwerung des Kreislaufs bildet.

Ueberdies haben schon vor langer Zeit W. Dickinson[1]) u. R. Thoma[2]) durch vergleichende Untersuchungen mit Durchströmung gesunder und geschrumpfter, der Leiche entnommener Nieren nachgewiesen, dass in letzteren die Ausflussgeschwindigkeit beträchtlich herabgesetzt, dabei aber der Druck in der Nierenarterie erheblich gesteigert war, was natürlich eine Erhöhung der Widerstände im arteriellen Stromgebiete der Nieren beweist. Thoma steht auch nicht an (l. c. S. 73), aus seinen Untersuchungen den Schluss zu ziehen, „dass bei chronischer arterieller Nephritis in den Arterien und den Arterienzweigen der Niere der Blutdruck erhöht ist, vorausgesetzt, dass die Aortenspannung auch nur annähernd die Höhe der normalen erreiche". Mit anderen Worten heisst das: auch wenn der Widerstand in den Nieren steigt, kann der Aortendruck normal oder annähernd normal bleiben.

Damit wäre die physikalische Erklärung der Drucksteigerung klipp und klar widerlegt, wenn man aus Leichenversuchen ohne Weiteres auf die Verhältnisse am Lebenden schliessen dürfte. Dem stehen ja aber, wie leicht ersichtlich, mancherlei Bedenken gegenüber, die auch Thoma nicht entgangen sind und die ich nicht weiter auseinander zu setzen brauche. Immerhin bilden seine Untersuchungen mehr eine Widerlegung, als eine Stütze der mechanischen Theorie.

Nun ist aber, wie gesagt, Alwens[3]) für eine gewisse Berechtigung der mechanischen Theorie im Cohnheimschen Sinne aufgetreten auf Grund von Versuchen, in denen er die Nieren im Onkometer mit Freilassung des Stamms der Arterie und Vene gleichmässig komprimierte unter einem Druck, welcher dem in der Karotis gemessenen arteriellen Blutdruck gleich kam, oder ihn noch erheblich übertraf (bis fast zum $3^1/_2$fachen!). Ausnahmslos stieg hierbei der Aortendruck und blieb auf der Höhe, so lange die Kompression dauerte.

1) Dickinson, Med. chir. transactions. 1862. p. 243 u. Diseases of the kidneys London. 1877.

2) R. Thoma, Virchows Archiv. 1877. Bd. 71.

3) Alwens, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1909. Bd. 98.



Diese Wirkung hat schon E. v. Romberg[1]) mit vollem Recht, wie ich meine, als eine rein hydrostatische erklärt, „vergleichbar der Drucksteigerung in einer Wasserleitung mit zahlreichen offenen Hähnen, durch deren einen man einen erhöhten Druck auf das Innere des Systems wirken lässt. Würde man diesen Hahn völlig schliessen, so könnte eine Drucksteigerung nicht entstehen, wenn der Hahn, wie die Nierenarterien, nur ein im Vergleich zur Gesamtmenge bescheidenes Flüssigkeitsquantum ausfliessen lässt."

Auch Alwens selbst sagt, dass die von ihm bei Nierenkompression beobachtete Drucksteigerung in der Karotis rein hydromechanisch durch Verdrängung einer bestimmten Menge Blutes in das Gefässsystem zustande kommt. Er hält sie allerdings nicht für bedeutend genug, um die enormen Drucksteigerungen bei Schrumpfniere zu erklären, bei denen vielmehr toxische Substanzen eine Rolle spielen müssten, aber eine gewisse Berechtigung der Cohnheimschen Theorie glaubt er nach seinen Versuchen doch zugeben zu müssen.

Hierin kann ich ihm nicht beistimmen, denn er schafft bei seinen Versuchen Bedingungen, welche denjenigen, die Cohnheim bei seiner Theorie verlangt oder voraussetzt, gerade entgegengesetzt sind. Nach dieser Theorie soll ja „die Menge des den Nieren zuströmenden Blutes unverändert bleiben", oder wie er weiterhin sagt, „die Weite der kleinen Renalarterien und damit die Menge des in die Nieren einströmenden Blutes wird die gleiche bleiben, sofern der Gehalt des Blutes an harnfähigen Stoffen sich nicht ändert." Alwens aber, wie er selbst ganz richtig sagt, verdrängt ja das Blut aus der Niere in den Arterienstamm und zwar bis zu einem Grade, dass der Kreislauf in ihnen entweder ganz aufgehoben oder doch aufs Aeusserste herabgesetzt wird. Denn es ist nicht zu bezweifeln, dass bei der Stärke des von ihm angewandten Drucks, welcher bei den meisten seiner Versuche den Karotisdruck erheblich übertraf, der Zufluss zur Nierenarterie ganz oder fast ganz aufgehört hatte. Namentlich in den Versuchen mit Splanchnikus-Durschneidung oder Durchschneidung der Medulla oblongata, welche Alwens mit Recht als besonders wichtig hervorhebt, weil hier jede reflektorische Drucksteigerung durch sensible Reizung ausgeschlossen ist, wurden die Nieren unter einem Druck zusammengepresst, welcher den vorher bestandenen Aorten-(Karotis-)Druck um das $2^1/_2$- bis fast $3^1/_2$fache übertraf! Dabei wird nicht nur kein Blut in die Nierenarterie geflossen, sondern im Gegenteil Blut aus dieser in die Aorta zurückgeströmt sein in der vorher von v. Romberg gekennzeichneten Art.

Wenn in jenen Versuchen der Druck in der Karotis vor der Kompression 40 bis 54 mm Hg betrug und in der Nierenarterie annähernd ebensoviel (vielleicht noch eine Kleinigkeit weniger) und nun die Nieren unter einem Druck von 130—135 mm Hg.

1) E. v. Romberg, Bericht über d. Verhandl. d. XVI. Intern. Kongresses f. innere Med. in Budapest. 1909. S. 186.



zusammengepresst werden, so muss, auch wenn man den Widerstand der Nierensubstanz noch so hoch veranschlagt, Blut aus ihnen, wie aus einem Schwamm, in die Nierenarterien und in die Aorta zurückgepresst werden.

Wie sehr bei dem Verfahren von Alwens der Kreislauf in den Nieren behindert wird, geht aus einem Orientierungsversuch von ihm hervor, bei dem übrigens sensible Reizung nicht ausgeschlossen war und zur Kompression nur der Druck, welcher in der Karotis herrschte, von 130 mm Hg, also den Nierenarteriendruck wohl noch um eine Kleinigkeit übertraf, angewandt wurde. Hierbei floss erst nach 66 Sekunden der Kompression so viel Blut aus der Nierenvene aus, wie vorher nach 4 Sekunden! Eine noch länger fortgesetzte Kompression würde sicher den Blutstrom noch mehr behindert und schliesslich ganz zum Stillstand gebracht haben.

Dass davon bei Schrumpfniere oder irgend einer Nierenaffektion mit freiem Venenabfluss keine Rede sein kann, liegt auf der Hand.

Kurz, die Versuche Alwens' können keine Stütze der Cohnheimschen Anschauungen bilden und lassen sich auf die klinischen Verhältnisse gar nicht anwenden.

Es gibt wohl nur eine Methode, um bei ungestörter Blutzufuhr und unter Ausschluss aller anderen Bedingungen die rein mechanische Wirkung des erhöhten Widerstandes im Kreislauf innerhalb des Nierenparenchyms zu prüfen, nämlich die Embolisierung der kleinsten Nierengefässe durch Einspritzung indifferenter Stoffe in die Nierenarterie.

Solche Versuche haben auf meine Veranlassung im physiologischen Institut des Herrn Geheimrats N. Zuntz (Landwirtschaftliche Hochschule) hier die Herren Prof. Dr. Franz Müller und Dr. Th. A. Maas angestellt, wofür ich ihnen zu grossem Danke verpflichtet bin.

Zu den Versuchen wurden, wie in den Alwensschen Versuchen, ausschliesslich Katzen benutzt. Zur Embolisierung wählte ich teils Paraffinum liquidum, teils Unguentum Paraffini, das behufs der Einspritzung im Wasserbade bei etwa 40—45 ° C. verflüssigt wurde. Die Tiere wurden durch Urethan und Morphium narkotisiert und nach beendigten Vorbereitungen die Blutdruckmessung, sowie die Einspritzung erst in der tiefsten Narkose, wenn sensible Reizungen der verschiedensten Art keinen Einfluss auf die Druckkurve mehr erkennen liessen, begonnen. Diese Vorsicht ist durchaus nötig, weil bei schwächerer Narkose schon das Anheben der Arterie oder der Einstich der Spritze eine wenn auch geringe Drucksteigerung hervorrufen kann.

Bei der Einspritzung selbst mit feinsten Kanülen ist es nicht zu vermeiden, dass Flüssigkeit aus der Stichöffnung ausläuft und ausserdem noch eine Blutung erfolgt. Wir haben deshalb zur Einspritzung statt des beiläufig sehr kurzen Stammes der Nierenarterie einen der beiden Aeste, in welchen dieser sich bei Katzen, wie oben erwähnt, gewöhnlich sofort spaltet, gewählt, die Kanüle in diesen eingebunden und nach beendigter Einspritzung durch Zuziehen der Schlinge die Arterie geschlossen.

Natürlich wurde dadurch nur der von der betreffenden Arterie ausgehende Gefässbezirk verstopft, aber da nacheinander beide Nieren embolisiert wurden, dürfte der dadurch gesetzte Widerstand im Nierenkreislauf hinreichend gross gewesen und

wohl vergleichbar sein mit den Verhältnissen der chronischen Nephritis, insbesondere der Schrumpfniere, wobei doch auch keine Aufhebung, sondern nur eine mehr oder weniger grosse Behinderung des Nierenkreislaufs stattfindet. Indes wurde durch Unterbindung des einen Hauptastes der Nierenarterie ganz im Sinne Katzensteins (s. S. 191) der Stamm dieser Arterie nicht ausgeschaltet, sondern nur der Druck in ihr erhöht.

Die Einspritzung geschah selbstverständlich sehr langsam, so dass innerhalb von 1—2 Minuten 1,5—2 ccm in jede Niere gespritzt wurde. Ein Teil der eingespritzten Flüssigkeit trat dabei in die Vene über, wie man deutlich erkennen konnte. Dass aber zahlreiche Glomeruli und interstitielle Kapillaren verlegt waren, liess sich an den nach Beendigung des Versuches herausgenommenen Nieren nach Härtung und Färbung mit Sudanrot unzweifelhaft feststellen.

Niemals trat bei diesen Versuchen auch bei stundenlanger Beobachtung eine Erhöhung des in der Karotis gemessenen Blutdrucks ein, wenn nur, was ich immer wieder betonen muss, die Narkose so tief gehalten wurde, dass jede sensible Reizung bei den notwendigen Manipulationen ausgeschlossen war.

Sofern man nicht annehmen will, dass bei Katzen ganz besondere, von der bei anderen Tieren und den Menschen abweichende Kreislaufsverhältnisse vorliegen, eine Annahme, die durch nichts begründet ist, halte ich es demnach für endgültig bewiesen, dass durch Erschwerung des Blutstromes im Nierenparenchym bei ungehindertem Blutzufluss zu den Nierenarterien der Druck im Aortensystem nicht erhöht wird.

Damit ist die sogenannte physikalische Theorie der Drucksteigerung und Hypertrophie bei Nierenkrankheiten endgültig abgetan und wir haben den Grund für den Zusammenhang beider vielmehr, wie schon R. Bright es geahnt hat, in einer Veränderung der Blutbeschaffenheit zu suchen, die ihrerseits durch irgend eine Störung der Nierentätigkeit bedingt sein muss.

Diese Störung könnte nach verschiedenen Richtungen hin erfolgen, nämlich insofern sie 1. das Ausscheidungsvermögen der Nieren betrifft oder 2. ihre sogen. innere Sekretionstätigkeit oder 3. indem durch die Erkrankung der Nieren Zerfallsprodukte ihres Gewebes entstehen und in das Blut übergehen. Selbstverständlich können diese Störungen sich miteinander kombinieren und ineinandergreifen und in der Tat sind die bei Insuffizienz der Nieren auftretenden Blutveränderungen sehr mannigfaltig und verwickelter Natur, so dass es ausserordentlich schwer ist, zu beurteilen, welche von diesen Veränderungen die krankhaften Symptome, insbesondere, was uns hier interessiert, die arterielle Drucksteigerung verschuldet. Es liegt hierüber eine fast erdrückende Zahl von experimentellen und klinischen Untersuchungen mit einer verwirrenden Fülle der verschiedensten, zum Teil sich schnurstracks widersprechenden Ergebnisse vor, so dass es schwer ist, aus ihnen einige Tatsachen, die als sicher gestellt gelten können, herauszuheben. Als solche glaube ich aber die folgenden bezeichnen zu können:

1. Die gesunden Nieren und ihr Venenblut enthalten eine den Blutdruck steigernde Substanz. Diese ist mit Sicherheit zuerst von Tigerstedt und Bergmann[1]) nachgewiesen und „Renin“ genannt worden. Vitzou[2]), Vincent und Sheen[3]), Batty Shaw[4]), Julius Schmid[5]), Bingel im Verein mit Strauss[6]) und Claus[7]) haben diesen Befund bestätigt.

Diese Substanz geht zum Teil wohl auch in den normalen Harn über, wie es nach den Angaben von Abelous und Bardier[8]), sowie von Bain[9]) scheint. Letzterer vermisste sie dagegen im Urin von Nierenkranken mit Blutdrucksteigerung. Die Untersuchungen des Harns auf solche spezifische auf den Blutdruck wirkende Substanzen sind aber ausserordentlich schwer zu beurteilen, weil sein Gehalt an anderweitigen den Blutdruck in verschiedenem, zum Teil entgegengesetztem Sinne beeinflussenden Körpern (wie Harnstoff und Salze) eine störende Komplikation bildet.

2. Kranke, insbesondere experimentell durch Vergiftung (z. B. mit Chromsäure, Sublimat) oder durch Gefässunterbindung schwer geschädigte Nieren verlieren diese drucksteigernde Substanz. Keinenfalls enthalten sie mehr davon als gesunde Nieren.

Dies steht im Widerspruch mit zahlreichen Angaben, wonach die in den Nieren bei ihrer Erkrankung sich bildenden Zerfallsprodukte („Nephrolysine“, „Nephrotoxine“) bei ihrem Uebertritt in das Blut und die Gewebe des Körpers die Ursache der Urämie und der mit ihr ja gewöhnlich Hand in Hand gehenden Blutdrucksteigerung sein sollen [Forlanini und Riva-Rocci[10]), Ascoli und Figari[11]), Lindemann[12]), Bierry[13]), Nefedieff[14]).]

Nun soll durchaus nicht bestritten werden, dass Einspritzungen von krankem Nierengewebe oder von Blut, auch selbst von Serum nierenkranker Menschen und Tiere bei Tieren, namentlich Pflanzenfressern

1) Tigerstedt und Bergmann, Skandinav. Arch. f. Physiol. VIII. 1898.
2) Vitzou, Journ. de physiol. et de path. gén. III. 1900.
3) Vincent and Sheen, Journ. of physiol. Vol. 29. 1903.
4) Batty Shaw, Lancet 1906. I. May.
5) J. Schmid, Med. Klinik. 1906. No. 37.
6) Bingel und Strauss, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1909. Bd. 96.
7) Bingel und Claus, Ebendas. 1910. Bd. 100.
8) Abelous et Bardier, Soc. de biol. 1908. T. 64. Arch. de physiol. et de path. gén. 1908. T. 10.
9) Bain, Lancet. 1910. April 30.
10) Forlanini u. Riva-Rocci, Gaz. de Torino. 1897 u. 1898.
11) Ascoli u. Figari, Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 24 u. 27 und G. Ascoli, Vorlesungen über Urämie. Jena 1903. Kap. XI.
12) Lindemann, Ann. de l'institut Pasteur. XIV. 1900.
13) Bierry, Comptes rendus de l'acad. de soc. 1901. No. 18 und 1902. T. 54.
14) Nefedieff, Ann. de l'institut Pasteur. XV.

(Kaninchen), Albuminurie, entzündliche Reizung der Nieren mit allerhand sonstigen Störungen hervorrufen können, aber bei diesen Versuchen spielen so viele Komplikationen mit, dass sie für unsere Frage garnichts beweisen, um so weniger, als die gleichen oder ähnliche Wirkungen auch von Einspritzung eines Extraktes gesunder Nieren oder anderer Organe (Leber, Hoden), von Blut, Serum, Milch gesunder Tiere und Menschen hervorgerufen werden können [Linossier und Lemoine[1]), Cioffi[2]), Goldzieher und Molnar[3]), Pearce[4])]. Unter anderem wird die Beurteilung auch erschwert durch die Wirkung artfremden Eiweisses, die Bildung von Produkten der Autolyse und Fäulnis in den zur Einspritzung benutzten Substanzen usw.

Aber was vor allen Dingen gegen die Bedeutung von „Nephrolysinen" und „Nephrotoxinen" in dem behaupteten Sinne spricht, das ist die altbekannte Tatsache, dass Exstirpation beider Nieren ausnahmslos das typische Bild der Urämie mit Drucksteigerung hervorruft, vorausgesetzt, dass der Tod nicht gar zu schnell dem operativen Eingriff folgt. Hier kann ja gar keine Rede von einem Uebertritt zerfallenden Nierengewebes in die Säftemasse und Gewebe des Körpers sein.

Beweisend sind ferner die mit grosser Sorgfalt angestellten Versuche von Pässler und Heinecke[5]), welche auch mehr den klinischen Verhältnissen der indurativen, zur Schrumpfniere führenden Nephritis angepasst sind. Aus ihnen geht mit Sicherheit hervor, dass

3. lediglich der Ausfall einer genügenden Masse von Nierengewebe es ist, welcher zur arteriellen Drucksteigerung mit nachfolgender linksseitiger Herzhypertrophie führt. Von einer Giftwirkung infolge zerfallenden Nierengewebes konnte auch in diesen Versuchen keine Rede sein.

Damit stimmt gut überein, dass, wie G. Grund[6]) gefunden hat, der Nephritisharn keine mittels spezifischer Präzipitinreaktion nachweisbaren Nierenbestandteile enthält.

Die allmähliche Einschränkung des Nierengewebes durch Schrumpfung oder fortschreitende Resektion hat ausser der Drucksteigerung noch sehr bemerkenswerte Veränderungen im Stoffwechsel, namentlich in betreff des Stickstoffes zur Folge.

Zunächst tritt, wie die klinische Beobachtung seit lange gelehrt und das Experiment neuerdings durchaus bestätigt hat, Polyurie ein, die Ausscheidung abnorm grosser Mengen eines an festen Bestandteilen

1) Linossier u. Lemoine, Soc. de biol. 1903. April.
2) Cioffi, Clin. med. ital. XIII. 1904 u. 1905.
3) Goldzieher u. Molnar, Wiener klin. Wochenschr. 1908 u. 1910.
4) Pearce, Journ. of. exp. med. 1909. No. 3.
5) Pässler u. Heinecke, Verhandl. der Deutschen Pathol. Ges. IX. 1905.
6) G. Grund, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 86.



relativ ärmeren Harnes. Trotzdem hat sich bei dem experimentell durch allmähliche Resektion herbeigeführten Nierenschwund (und zwar etwa bis zu einem Viertel der Norm) keine Verminderung der absoluten Menge des Harnstickstoffes ergeben [Bradford[1]), R. Pearce[2]), A. Biedl[3])]. Ja, nach Bradford kommt es ausserdem sogar noch zu einer Anhäufung stickstoffhaltiger Extraktivstoffe im Blut und den Geweben solcher Versuchstiere.

Ein ähnliches Verhalten lässt die indurative (sog. chronische interstitielle) Nephritis und Schrumpfniere erkennen, nur dass infolge des hier sehr viel langsamer, im Verlauf von Jahren, selbst vielen Jahren, sich vollziehenden Schwundes der Nierensubstanz die krankhaften Erscheinungen viel schleichender, anfangs in fast unmerklicher Weise sich entwickeln. Schon sehr frühzeitig pflegt die Polyurie sich einzustellen und durch sie kann auch hier die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte, sowie die der anderen Harnbestandteile (Salze) sich lange Zeit auf der normalen Höhe halten, trotz kleinerer Schwankungen während kürzerer Zeiträume, welche von wechselnden Verhältnissen in der Aufnahme und Assimilation der Nahrung und der Herztätigkeit abhängen können.

Mit dem zunehmenden Untergang leistungsfähigen Nierengewebes verlangsamt sich allmählich die Ausscheidung der N-haltigen Stoffe durch die Nieren und es kommt, wie H. Strauss[4]) durch Untersuchungen an einer grossen Reihe von Nierenkranken meiner Klinik nachgewiesen hat, zu einer Anhäufung der im Blut und den Säften schon normal ausser den Eiweisskörpern enthaltenen stickstoffhaltigen, von ihm als „Retentionsstickstoff", von mir als „Reststickstoff" bezeichneten Substanzen. Diese setzen sich zusammen aus Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak und etwa 17,5 pCt. anderweitiger Stoffe, in welchen, wie wir jetzt wissen, Produkte der sog. „inneren Sekretion" enthalten sind. Die Aufspeicherung des Reststickstoffes geht nach H. Strauss bei der indurativen Nephritis bis auf das Dreifache der Norm.

Die drucksteigernden (wohl insgesamt N-haltigen) Substanzen bestehen, wie man aus der Zusammensetzung ihres am besten bekannten Vertreters, des Adrenalins, schliessen darf, aus sehr grossen Molekülen[5]), viel grösseren, als die gewöhnlichen sog. „harnfähigen" Urinbestandteile sind und sie werden deswegen weniger leicht als diese letzteren von den Nieren ausgeschieden, häufen sich also zuerst im Körper an und entfalten schon frühzeitig ihre Wirkung. Vielleicht sind

1) Bradford, Journ. of physiol. XXIII. 1899.
2) R. Pearce, Journ. of exp. med. X. 1908. 5.
3) Biedl, Innere Sekretion usw. Wien 1910. S. 407.
4) H. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen usw. Berlin 1902.
5) Adrenalin wird nach E. Friedmann als Methylaminaethanol-Brenzkatechin bezeichnet und hat die Zusammensetzung $C_9H_{13}O_3N$.



sie neben den sog. „harnfähigen“ Stoffen auch an dem frühzeitigen Auftreten der Polyurie mitbeteiligt, die, wie Pässler und Heinecke (l. c.) gezeigt haben, beim Ausfall von Nierenparenchym unabhängig von der Drucksteigerung, also wohl Folge eines spezifischen Reizes ist. Wenigstens werden von manchen Seiten dem Adrenalin und dem Hypophysisextrakt („Pituitrin“) auch diuretische Wirkungen zugeschrieben.

Es braucht kaum gesagt zu werden, dass mit dem fortschreitenden Untergang von Nierensubstanz die Aufspeicherung des Reststickstoffes schliesslich eine mit dem Leben nicht mehr verträgliche Höhe erreicht und der Tod gewöhnlich unter dem Bilde der Urämie eintritt. Bei dieser kann nach H. Strauss der Gehalt der Körpersäfte an Reststickstoff bis auf mehr als das Vierfache der Norm steigen.

Alle angeführten experimentellen und klinischen Untersuchungen beweisen wohl zur Genüge,

4. dass durch den fortschreitenden Ausfall von Nierengewebe Vorgänge im Organismus ausgelöst werden, welche ausser zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks auch zu einer verstärkten Wasserabsonderung durch den vorhandenen Nierenrest und zu einer allmählichen Anhäufung des Reststickstoffes im Körper führen.

Dafür kann es, soweit ich sehe, nur zwei Erklärungen geben, nämlich:

Entweder tritt infolge des Ausfalls von leistungsfähigem Nierengewebe eine vikariierende Tätigkeit von Organen ein, wodurch drucksteigernde und andere stickstoffhaltige, namentlich „harnfähige“ Substanzen in abnormer Stärke dem Blut zugeführt werden.

Oder es werden Organe in ihrer Tätigkeit behindert, welche normaler Weise als Antagonisten jener Organe der ersten Kategorie, also diese hemmend und regulierend wirken, d. h. den Blutdruck herabsetzen und den Abbau stickstoffhaltigen Materials einschränken.

Um es kurz mit zwei Worten auszudrücken, die in der Lehre vom Blutdruck, der uns hier ja besonders interessiert, gebräuchlich sind, es müssen infolge des Ausfalls von Nierensubstanzen entweder pressorische Elemente in abnorm starker, oder depressorische in abnorm schwacher Weise sich geltend machen.

In erster Beziehung, als drucksteigernd kommen nach unseren jetzigen Kenntnissen in betracht: die Nebennieren und die (chromaffinen) Paraganglien der Aorta, die Hypophysis, wohl auch die Milz, die Thymusdrüse und vielleicht noch manche andere Drüsen. Für den Abbau des stickstoffhaltigen Materials wäre besonders an die Leber zu denken.

Weniger wissen wir über Organe bzw. Sekrete, welche herabsetzend auf den Blutdruck wirken. Mit einiger Sicherheit kann man, wie es scheint, bis jetzt nur das Pankreas als ein solches Organ bezeichnen,



doch gibt es gewiss noch andere Drüsen mit ähnlichen (depressorisch wirkenden) Sekreten. Die Untersuchungen in dieser Beziehung werden dadurch erschwert, dass manche Organe pressorische und depressorische Säfte zugleich enthalten, von denen sie wohl je nach der Besonderheit des einwirkenden Reizes, der verschiedenen sog. „Hormone", bald das eine, bald das andere an das Blut abgehen. Ein ähnliches Verhältnis mag wohl zwischen einzelnen Organen in bezug auf den Stoffwechsel des Stickstoffs obwalten.

Der Gedanke einer bei Nierenkrankheiten eintretenden vikariierend verstärkten Tätigkeit der Nebennieren ist zuerst von Vaquez[1]) ausgesprochen worden und gab besonders französischen Forschern Veranlassung, die Nebennieren in solchen Fällen oder bei experimentellen Schädigungen der Nierenfunktion zu untersuchen[2]). Doch zeigten die von ihnen erhobenen Befunde nichts Charakteristisches, wie Wiesel[3]) dartat. Dieser wies dagegen auf die Bedeutung der chromaffinen Markzellen der Nebennieren für die arterielle Drucksteigerung und Herzhypertrophie hin und auf deren Hypertrophie bei chronischen Nierenaffektionen infolge einer vikariierend verstärkten Funktion eben jener Zellen. Im Anschluss daran fanden Schur und Wiesel[4]) im Blute von Nierenkranken, ganz besonders in Fällen von Schrumpfniere, mittels der Ehrmannschen Reaktion und auch mit der Eisenchloridprobe einen abnorm hohen Adrenalingehalt, und sie betrachten dies als einen weiteren Beweis für eine verstärkte Tätigkeit der Nebennieren infolge von Nierenaffektionen.

Diese Angaben sind teils bestätigt, teils bestritten worden. Wohl wurden bei Nierenaffektionen, namentlich chronischen, die Nebennieren oft in der von Wiesel angegebenen Weise vergrössert oder der Adrenalingehalt des Blutes vermehrt gefunden, aber in anderen Fällen fand sich nichts davon, oder es ergab sich kein durchgreifender Unterschied zwischen Nierenleiden oder anderen Krankheiten, oder selbst, was den Adrenalingehalt des Blutes betrifft, dem Verhalten gesunder Organismen.

Wenn demnach die Lehre von Schur und Wiesel als allgemein gültig nicht anerkannt werden kann, so darf man ihr doch eine gewisse Berechtigung nicht absprechen und muss ihnen das Verdienst zuerkennen, der Lehre von der vikariierenden Beeinflussung anderer Organe bei ungenügender Nierentätigkeit eine tatsächliche Unterlage geschaffen zu haben. Aber man muss eben ihre Lehre dahin erweitern, dass 1. nicht bloss Nebennieren und chromaffines System, sondern auch andere Organe zu vikariierender erhöhter Tätigkeit angeregt

1) Vaquez, Arch. gén. de méd. 1904 und La tribune méd. 1904.

2) Wegen dieser Arbeiten verweise ich auf die von G. Bayer in „Lubarsch und Ostertags Ergebnisse der pathologischen Anatomie, Bd. XIV, 1910, gegebene ausführliche Zusammenstellung.

3) Wiesel, Wiener med. Wochenschr. 1907. No. 14.

4) Schur und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 23 u. 40.



werden, oder dass 2. gewisse in der Norm stattfindende Hemmungen dieser Tätigkeit herabgesetzt werden können.

Es ist auch wohl denkbar, dass diese reaktive Beeinflussung in erhöhter Leistung auf der einen Seite und herabgesetzter Tätigkeit auf der anderen gleichzeitig sich geltend macht.

Dass eine arterielle Drucksteigerung unter den verschiedensten Umständen auch ganz ohne Beteiligung der Nebennieren zustande kommen kann, ist gar nicht zu bezweifeln. Gibt ja Batelli[1]) sogar an, bei Hunden nach Entfernung beider Nebennieren im Blut eine drucksteigernde Substanz (Adrenalin) gefunden zu haben, die, wie er meint, in der Leber sich angehäuft habe. Organe, welche in dieser Beziehung Gleiches oder Aehnliches leisten können, wie die Nebennieren, sind vorher genannt worden (S. 200), und auch darauf hingewiesen, dass durch den Ausfall antagonistischer Organe die drucksteigernden auch ohne erhöhte Tätigkeit das Uebergewicht bekommen könnten. Und so liesse sich wohl erklären, dass nicht gerade die Nebennieren in allen Fällen von Drucksteigerung beteiligt zu sein brauchen. Mangelhafte Anlage oder Abnormitäten und pathologische Veränderungen irgend welcher Art können das Zustandekommen der von Wiesel beschriebenen Veränderungen im Mark der Nebennieren verhindern. Dafür übernimmt vielleicht eine persistierende Thymusdrüse ihre Rolle, oder die sympathischen Paraganglien, oder die Hypophysis usw. Oder aber es könnten umgekehrt die antagonistischen Organe mit depressorischer Wirkung mangelhaft veranlagt, atrophisch erkrankt, kurz leistungsschwächer als normal sein, es könnte Schwäche des Pankreas oder z. B. Hypothyreoidismus im Spiel sein, falls, wie auch angegeben wird, dem Pankreas oder der Schilddrüse in der Norm drucksenkende Kräfte zukommen.

Aus alledem folgt, dass, um die Ursache der arteriellen Drucksteigerung und Herzhypertrophie bei Schrumpfniere oder anderen Nierenleiden zu finden, die Untersuchung der Nebennieren allein nicht genügen kann, sondern dass sie auch eine ganze Anzahl anderer Organe noch in ihr Bereich ziehen muss, eine grosse Aufgabe für die weitere Forschung, die aber wohl zur endgültigen Lösung der Frage nach dem Zusammenhang von Nierenkrankheiten mit Herzhypertrophie führen dürfte.

1) Batelli, Comptes rend. de la soc. de biol. LIV. 1902. p. 1180.



X.

Aus der medizinischen Abteilung A des Rigshospitals zu Christiania.

Ueber akute Enzephalitis und zerebrale Thrombose.

Von

S. Laache (Christiania).

(Hierzu Tafel III und IV.)

Der Begriff einer „Enzephalitis“ tritt, wie es Oppenheim[1]) in seiner ausgezeichneten Monographie hervorhebt, nicht in dem Masse wie viele andere Gehirnerkrankungen, z. B. die Apoplexie oder die Geschwulstbildung, als scharf definiert hervor. Teilweise rührt dies vielleicht daher, dass im Gehirn ein entzündlicher Prozess sich etwas schwieriger als an vielen anderen Stellen in Einzelheiten verfolgen lässt. Es kommt noch hinzu, dass die Entscheidung, ob etwa gefundene entzündliche Aenderungen aktiv oder passiv bedingt seien, nicht immer als eine leichte angesehen werden kann.

In früheren Zeiten lagen die Dinge insofern einfacher, als, praktisch genommen, eigentlich nur zwei deutlich markierte Entzündungen, einmal der Abscessus cerebri und dann die klassische, mit Endarteriitiden u. dgl. einhergehende Emollitio cerebri, deren entzündliche Grundlage übrigens besonderer Art ist, in dieser Beziehung in Betracht kamen. Diese Einteilung, welche an Uebersichtlichkeit anscheinend nichts zu wünschen übrig liess, reichte indessen nicht aus, um die Sachlage nach jeder Richtung hin klarzulegen, weshalb es notwendig wurde, das vorliegende Gebiet ausserhalb des ursprünglich eng gezogenen Rahmens nach und nach zu erweitern.

Dies geschah, wie bekannt, im Jahre 1881, als von Wernicke[2]) die von Augenmuskellähmungen begleitete Encephalitis haemorrhagica superior ins System eingeführt wurde. Dann legte Ad. v. Strümpell[3]) 3 Jahre später seine Mitteilung über Enzephalitis, als Ursache der im Kindesalter vorkommenden Hemiplegien, dem ärztlichen Publikum

1) Nothnagels Pathologie und Therapie. Bd. IX. 1. III. III.

2) Wernicke, C., Lehrbuch der Gehirnkrankheiten. 1881. II. S. 233.

3) v. Strümpell, Ueber Polioencephalitis acuta (zerebrale Kinderlähmung). Berl. klin. Wochenschr. 1884. S. 661.



vor, wozu derselbe Autor[1]) später, im Jahre 1890, damals noch in Erlangen, Beobachtungen über das Auftreten der Krankheit auch bei Erwachsenen hinzufügte, diesmal sein Material auch mit Sektionsresultaten belegen konnte, wodurch das neue Krankheitsbild einen festen Boden gewonnen hatte.

Selbstverständlich ist das Leiden nicht als ein neues zu betrachten, nur war dasselbe fast ausnahmslos — nur Lallemand[2]) und Gayet[3]) hatten es vor Wernicke gesehen — den Beobachtern entgangen und füllte jedenfalls eine früher offene Lücke aus. Die Encephalitis haemorrhagica non suppurativa bot eben die willkommene Grundlage z. B. gewisser unter schweren Infektionskrankheiten, bei hohem Fieber überhaupt, dann aber mitunter auch bei der Influenza[4]), auftretender Zustände, welche mit starken zerebralen Reiz- oder Depressionserscheinungen einhergehen und nach kurzer Dauer ein tödliches Ende zu nehmen pflegen. Ferner konnte die klinische Annahme einer Enzephalitis in letzterem Sinne dazu dienen, verschiedenen häufig auf Meningitiden zurückgeführten Krankheitsbildern [welche, wenn der anatomische Prozess noch nicht allzu sehr vorgeschritten, derselbe speziell nicht durch suppurative Entzündung bedingt war, wieder in Heilung[5]) übergehen], eine plausible Erklärung zu geben. Nicht gerade selten enthält ja die Anamnese der einen oder anderen Krankheitsgeschichte Angaben, welche dahin lauten, dass der Patient früher einmal eine glücklich überstandene Meningitis gehabt hatte. Eine geheilte „Pseudomeningitis", wie sie von Krannhals[6]) beschrieben wurde, konnte vielleicht bisweilen als anatomisches Substrat eine Encephalitis levissima gehabt haben. Ein in dieser Beziehung nicht uninteressanter Fall kam vor einigen Jahren zur Beobachtung:

Fall I.

Encephalitis recidivans.

Es handelte sich um eine 34 jährige, nicht luetisch infizierte Frau, die in der Jugend einen, aber von einer Herzaffektion nicht gefolgten, akuten Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte und vor ungefähr 10 Jahren unter den Erscheinungen eines ausgesprochenen Hirnleidens (Kephalalgie, rechtsseitige Gesichts- und Extremitätenlähmung, Aphasie) auf der med. Abteilung A des Rigshospitals behandelt wurde, um nach einem Vierteljahr als vollkommen geheilt entlassen zu werden. Am 2. Juni 1888

1) v. Strümpell, Ueber primäre akute Enzephalitis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 53—74.

2) Lallemand, Zit. Enzykl. Jahrb. (Eulenburg). VI. 1896. S. 151.

3) Arch. de physiol. 1875. Zit. Wernicke.

4) Siehe unter anderen Leichtenstern, Ueber primäre akute hämorrhagische Enzephalitis. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 39.

5) Unter anderen Freyhan, Ueber Encephalitis haemorrhagica. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 39.

6) Krannhals, Deutsches Arch. f. klin. Med. 54. S. 89—112. Selbst habe ich im Jahre 1906 in Norsk Magazin f. Laegevidenskaben eine ganze Reihe derartiger Fälle mitteilen können.



kam sie zurück, nachdem sich wieder Kopfschmerzen eingestellt hatten; sie war auch diesmal aphasisch und rechterseits hemiplegisch geworden; ausserdem waren Krämpfe in den gelähmten Extremitäten gleichzeitig vorhanden, der Exitus trat unter zunehmender Bewusstlosigkeit nach 2 Tagen ein.

Die Sektion ergab eine ausgebreitete, von punktförmigen Hämorrhagien begleitete rosige Verfärbung der weissen Substanz, in der linken Grosshirnhemisphäre — woselbst mikroskopisch Rundzelleninfiltrate konstatiert wurden —, im Corpus callosum, in der zwischen den Basalganglien gelegenen Partie, ferner im Kleinhirn. Ausserdem fanden sich links, etwa hinter der Mitte der Zentralfurche, 2 nussgrosse, nicht scharf umschriebene, mit rötlichem Detritus gefüllte Erweichungsherde. Nirgends eine Narben- oder Zystenbildung. An den Gefässen nichts zu bemerken. Bakterien liessen sich nicht nachweisen. Herz normal, an den Lungen zerstreute bronchopneumonische Herde.

Es lässt sich wohl ohne Anstand annehmen, dass das vor 10 Jahren überstandene Leiden dasselbe, wenn auch in weniger entwickelter Form gewesen ist als dasjenige, an welchem die Kranke zuletzt zugrunde ging.

Es ist verständlich, dass unsere Krankheit in den folgenden Jahren am eingehendsten studiert wurde und dass in der betreffenden Literatur eine überaus reiche Anzahl von Einzelbeobachtungen gesammelt worden ist. Dessenungeachtet kann die Lehre derselben noch kaum nach allen Richtungen hin, z. B. in Bezug auf ihre Begrenzung, als vollkommen abgeschlossen angesehen werden. Namentlich gibt es ein Leiden, die zerebrale Venenthrombose nämlich, welcher gegenüber die Entscheidung nicht nur im Leben, sondern selbst am Sektionstisch unter Umständen ziemlich schwierig sein kann. Eigentlich ist dies auch der wesentlichste Grund, weshalb die vorliegende Mitteilung zur Welt gekommen ist. Was die Sinusthrombose betrifft, stellt man sich dieselbe im allgemeinen als eine marastisch bedingte vor, auftretend, wie es tatsächlich auch gern der Fall ist, als Schlusstein eines langdauernden Siechtums, welchem eben dadurch das Ende gesetzt wird. Verwickelt wird indessen die Sachlage dadurch, dass auch das Bild der hämorrhagischen Enzephalitis sich mitunter mit sekundärer Thrombosierung verbinden und eben dadurch in bedeutendem Masse modifiziert werden kann[1]).

Zur Beleuchtung dieses Punktes sollen zunächst die zwei folgenden, einander gegenseitig beleuchtenden Fälle dem Leser vorgeführt werden:

Fall II.

Encephalitis acuta haemorrhagica, verbunden mit Hirnvenenthrombose.

20jähriges Dienstmädchen kam am 12. Februar 1895 in soporösem Zustande auf die Abteilung.

Von der Umgebung wird erzählt, dass die Kranke seit letztem Neujahr über ziemlich starkes Kopfweh geklagt hatte, ohne dass Influenza oder Aehnliches vorausgegangen war. Der nicht lokalisierte Kopfschmerz war bald schlimmer, bald besser ge-

1) Vgl. die Auseinandersetzung Ziehens in den Enzyklopädischen Jahrb. 1896. VI. S. 153 und vor allem Oppenheim, l. c.

wesen, mitunter ist derselbe fast vollkommen verschwunden. Ausgesprochenes Fieber scheint dabei nicht vorhanden gewesen zu sein, ihre Arbeit hatte sie bislang ausführen können.

Seit 5 Tagen sind die Schmerzen wieder heftiger geworden, die Kranke klagte ausserdem über Schwindel, hatte auch mehrmals erbrochen, ist seit heute benommen, unruhig, indem sie sich unaufhörlich im Bett hin und her geworfen hat. Sonst standen keine anamnestischen Daten zur Verfügung, speziell ist von irgend einer Krankheitsursache nichts zu ermitteln.

Status praesens: Das leidlich gut genährte Mädchen nimmt die passive Rückenlage ein, sie ist jetzt ruhig; auf gewöhnliche Reize reagiert sie aber fast garnicht. Pupillen etwas weit, gleich gross, schwach lichtempfindlich. Bei der sonstigen Untersuchung, ausser zerstreuten Rasselgeräuschen über den Lungen, nichts Besonderes nachzuweisen. Die Extremitäten sind schlaff (keine Reflexe), deutliche Lähmungserscheinungen nicht vorhanden, keine Krämpfe, Harn liegt nicht vor. Temp. 38,2, Puls 68, Resp. 28.

Schon am folgenden Tage trat unter asphyktischen Erscheinungen der Tod ein. Bei der Sektion fiel sofort die an der Konvexität des Gehirns vorhandene stellenweise sehr starke Blutüberfüllung in die Augen. Sinus longitudinalis in seiner ganzen Länge thrombosiert, die Thrombenmassen in der vorderen Partie dunkelroth, in der hinteren weisslichgrau gefärbt. Zu beiden Seiten, besonders nach links hin, setzten sich in den abgehenden Venen die Thrombosen fort, aus den durchgeschnittenen Gefässen treten dieselben als wurstähnliche Fortsätze hervor. An der linkerseits am stärksten geröteten Partie fühlt sich die Gehirnsubstanz weicher an als anderswo und bietet am Durchschnitt ein feuchtes Aussehen dar; an der Rinde sind am Durchschnitt zahlreiche kleine Blutaustritte bemerkbar. Das Bild geht mit Deutlichkeit aus Taf. III hervor.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich in der Rinde eine, aber im im Ganzen ziemlich sparsame, rundzellige Infiltration rings um die Venen herum. Bakterien liessen sich im Gehirn aber nicht nachweisen, dieselben kamen dagegen in den von der etwas geschwollenen Milz (160 g) angelegten Kulturen als Bact. coli commune zum Vorschein.

Keine auffällige Anämie der Organe.

Das langdauernde zephalalgische Vorstadium leitete den Gedanken zunächst auf eine tuberkulöse Meningitis hin, wie denn auch v. Jaksch[1]) die Aufmerksamkeit auf die Aehnlichkeit der beiden Affektionen hingelenkt hat. Eine Hypothese, dass unsere Kranke etwa an Chlorose gelitten hätte und dass infolge davon — wie es ja hier und da vorkommt — die (entzündliche) Thrombose sich entwickelt hätte, ist einfach aus dem Grunde nicht aufrecht zu erhalten, weil weder in der Anamnese noch am Sektionstisch irgend welche Anhaltspunkte dafür gegeben sind. Obwohl die eigentlichen entzündlichen Erscheinungen bei der mikroskopischen Untersuchung nur schwach waren, habe ich mich schon früher für die Diagnose einer aus unbekannten Gründen entstandenen akuten hämorrhagischen Enzephalitis im klinischen und anatomischen Sinne ausgesprochen[2]). Um meiner Sache indessen sicher zu sein, habe ich

1) v. Jaksch, Ein Fall primärer Enzephalitis unter dem Bild der Meningitis acuta verlaufend. Prager med. Wochenschr. 1895. Nr. 40. Sonderabdr.

2) Vergl. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1906. p. 1 ff.



mich brieflich an zwei der besten Kenner dieser Krankheit gewendet, an Herrn Professor v. Strümpell in Wien und Herrn Professor Oppenheim in Berlin, welche beide Herren mir mit grosser Liebenswürdigkeit ihre Antwort gegeben haben. Professor v. Strümpell sagt, dass die zwei Prozesse — Entzündung und Thrombose — sich vielfach untereinander verwischen. Professor Oppenheim bezeichnet den Fall schlechthin als primäre hämorrhagische Enzephalitis, wodurch für mich jeder Zweifel entfernt worden ist. Es wäre auch ganz und gar unverständlich, wie eine primäre „kryptogenetische“ Thrombose sich bei einem, so viel man weiss, früher gesunden Individuum entwickelt haben sollte. —

Ganz anders liegt die Sache im folgenden Falle:

Fall III.

Inveterierte Nierentuberkulose. — Ausgebreitete zerebrale Hirnvenenthrombose.

Eline H., 47 Jahre alt, wurde am 1. Februar v. J. in bewusstlosem Zustande in die medizinische Abteilung A des Rigshospitals gebracht. Vom mitfolgenden Sohn liess sich Folgendes ermitteln:

Eltern an unbekannter Ursache gestorben, 4 Geschwister sind am Leben und gesund. Vor etwa 4 Jahren soll die Kranke am Rücken eine eitrige Entzündung gehabt haben, ohne dass sich darüber etwas Näheres erfahren lässt; sonst soll sie im ganzen keine bemerkenswerte Erscheinungen dargeboten haben. — Nachdem sie sich vorher leidlich wohl gefühlt hatte, fing die jetzige Krankheit vor 3 Wochen mit Kopfweh und zunehmender Mattigkeit an. Seitdem hat sich der Zustand fortwährend verschlechtert; ausser im Kopf sind die Schmerzen auch im Nacken und im übrigen Körper ringsherum aufgetreten. Dabei war aber das Bewusstsein ungestört, bis sie heute Morgen etwa um 5 Uhr sich äusserst unruhig zeigte, sie fing an zu schreien usw., wonach das Sensorium stark benommen wurde.

Bei der Aufnahme war sie vollkommen bewusstlos, das Schreien dauerte fort, weshalb die Atemfrequenz sich nicht feststellen liess, dieselbe schien jedoch ungestört zu sein. P. 88, klein, aber unregelmässig, die Lippen trocken, die Zunge wurde nicht ausgestreckt, Pupillen beiderseits gleich, mittelgross, schwach lichtempfindlich. Umfang des Brustkorbes 80, derjenige des Unterleibes 61 cm. Bei der physikalischen Untersuchung nichts Abnormes zu entdecken. Patellarreflexe anwesend, halbseitige Erscheinungen spastischer oder paralytischer Natur nicht vorhanden. In der linken rechten Lendenregion 3 Finger breit ausserhalb der Wirbelsäule eine eingezogene Fistelöffnung, aus welcher grüner geruchloser Eiter in geringfügiger Menge herausfliesst; Tuberkelbazillen werden im Ausstrichpräparate nicht nachgewiesen.

Der mit Katheter entleerte Harn ist von dunkler Farbe, spez. Gew. 1027, fast klar mit einer nur unbedeutenden Nubekula, enthält Eiweiss (zu mehr als 0,1 pCt. geschätzt), bei der Hellerschen Probe fallen gleichzeitig harnsaure Salze aus. Mikroskopisch sind keine Formelemente irgend welcher Art zu entdecken.

Bei der Lumbalpuntion wurde unter dem Druck von 7—8 cm eine klare, ziemlich reichlich albuminhaltige und nach Stehen koagulierende Flüssigkeit entleert, in welcher beim Zentrifugieren zahlreiche rote Blutkörperchen unter dem Mikroskop zum Vorschein kamen. Eine Eisblase wurde zunächst auf den Kopf appliziert, daneben ein Klystier gesetzt, beide ohne Wirkung.

2. 2. Temp. 36,8—38,1. P. 64. R. 32. Zustand unverändert; fast unmittelbar nach der Visite tritt der Exitus letalis ein.



Sektion am folgenden Tage (Prof. Harbitz). Todtenstarre gering.

Gehirn. Sinus transversus und longitudinalis zeigen sich in ihrer ganzen Länge thrombosiert. Ferner sind die an der Konvexität vorhandenen transversal verlaufenden Venenstämme mit Thrombenmassen vollgestopft, die entsprechenden Partien des Gehirns blaurot und fühlen sich weich an. Speziell findet sich an der Oberfläche der rechten Hemisphäre ungefähr in deren Mitte ein sich in die Tiefe erstreckender braunroter, von Blutungen umgebener Erweichungsherd, dessen längster Durchmesser ungefähr 6 cm beträgt; ein ähnlicher Herd an der Konvexität des linken Frontallappens. Ferner ein noch etwas grösserer Herd ungefähr in der Mitte des Parietallappens rings um grosse thrombosierte Vene herum. Weder Eiter noch käsige Produkte vorhanden, Bakterien sind nicht, in angelegten Kulturen auch nicht, nachzuweisen. Sonst bei der mikroskopischen Untersuchung keinerlei entzündliche Prozesse nachzuweisen, absolut keine Rundzelleninfiltrate um die Gefässe herum zu entdecken.

In der Brusthöhle zeigen die Bronchialdrüsen zerstreute ältere Käseherde, sonst an den Brustorganen nichts zu bemerken.

In der Bauchhöhle findet sich in der linken Nierengegend eine grosse feste bohnenförmige Geschwulstmasse (15 $\times$ 10 cm), welche eine Zerstörung fast der ganzen Niere zeigt, indem dieselbe von einem fibrösen Gewebe ersetzt ist, das beim Durchschnitt ein System erweiterter, mit grünlich-gelbem, dickem Eiter gefüllter Nierenkelche, welche letztere als solche sich deutlich erkennen lassen, zum Vorschein bringt. Das Aussehen bietet überhaupt ein selten typisches Bild einer einseitigen inveterierten Nierentuberkulose dar. Der entsprechende Harnleiter ist im oberen Teil von bröckligen Käsemassen erfüllt, im unteren Teil ist er aber durchgängig. Einer der von der Niere führenden Fistelgänge geht nach aussen und setzt sich in die an der Lendengegend während des Lebens beobachtete eitergefüllte Oeffnung fort. Tuberkelbazillen nicht nachzuweisen, Einimpfung am Meerschweinchen nicht vorgenommen. Rechte Niere auffallend gross (Gewicht 300 g), sonst an derselben nichts Abnormes.

Milz vergrössert (Gew. 270 g), derb, Reaktion auf Amyloid ergibt negatives Resultat.

Hier wurde also bei der Sektion, ausser der zerebralen Thrombose, welche natürlich mit einer Enzephalitis nichts zu tun hat, als Grundleiden eine linksseitige Nierentuberkulose vorgefunden, auf welche das Gefässleiden wohl ohne Einwand, als sekundär entstanden, zurückzuführen ist. „Marastisch“ im allgemeinen Sinne dieses Wortes war allerdings auch diese Kranke nicht, der Verlauf der Tuberkulose ist merkwürdig latent geblieben. Tuberkelbazillen liessen sich zwar nicht nachweisen, Einimpfungen sind auch nicht gemacht worden, weil die Art des Nierenleidens als unzweifelhaft angesehen wurde. Ich weiss nicht, ob es unter derartigen Umständen erlaubt wäre, von einer „metastatischen“, etwa durch Sekundärinfektion vom Nierenfokus bedingten Hirnthrombose zu reden; Untersuchung auf Bakterien ergab übrigens, auch an Kulturen, für das Gehirn ein durchaus negatives Resultat.

Eine besondere Erklärung der letzterem Fall angehörigen Tafel IV ist gewiss vollkommen unnötig; rein äusserlich boten die beiden Bilder (Tafel III und IV) allerdings eine gewisse Aehnlichkeit dar.

Neuerdings ist nun wieder ein Fall von äusserst ausgesprochener akuter hämorrhagischer, jedoch nicht mit Thrombenbildung verbundener, Enze-



phalitis vorgekommen, dessen vollständige ätiologische Erklärung zwar, wie wir bald sehen werden, mit gewissen Schwierigkeiten verbunden ist, der aber jedenfalls unser Interesse in nicht geringem Grade in Anspruch nimmt:

Fall IV.

Encephalitis acuta haemorrhagica diffusa. — Chronische Nephritis. — Hypertrophia und Dilatatio cordis, Endocarditis aortae verrucosa. — Positive Wassermann'sche Reaktion.

Es handelt sich um einen 36jährigen, am Bahnhof angestellten Gepäckhausvorsteher, welcher am 24. Oktober 1910 in die medizinische Abteilung A des Rigshospitals gebracht wurde. Er ist früher angeblich gesund gewesen, hatte 5 Jahre an einer ohne bekannte Ursache entstandenen „Epilepsie" gelitten, wozu sich in der letzten Zeit noch „Albuminurie" hinzugesellt hatte. Epilepsie kommt in seiner Familie nicht vor. Der Kranke ist verheiratet, hat 7 gesunde Kinder, 2 sind ganz jung an unbekannter Ursache gestorben. Selbst hat er — von Kinderkrankheiten abgesehen — angeblich keine nennenswerte Erkrankung gehabt, bis vor etwa 5 Jahren, ohne bekannte Ursache, Krampfanfälle auftraten, welche den typisch epileptischen jedenfalls ziemlich ähnlich gewesen sind. Dieselben fingen mit einem grellen Schrei, aber ohne deutliche Aura an, das Bewusstsein war vollkommen erloschen. Die Anfälle dauerten mit dem nachfolgenden Koma ungefähr $^1/_4$ Stunde. Zungenbiss ist mehrmals zur Beobachtung gekommen, über „Schaum vor dem Munde", eingeschlagenen Daumen etc. kann aber kein sicherer Aufschluss erhalten werden. Selbst meint er, dass kein unwillkürlicher Harnabgang während des Anfalles stattgefunden hat. Die tonischen und klonischen Krämpfe waren universell, seine Frau glaubt indessen mit Sicherheit angeben zu können, dass dieselben häufig in der rechten Körperhälfte (Arm und Bein) ihren Anfang nahmen und daselbst mitunter auch bleiben konnten, ohne sich weiter zu verbreiten. Die Krämpfe sind mit einem Zwischenraume von 1 bis 2 Monaten aufgetreten, dieselben waren fast immer nächtlich (zuweilen vor, gewöhnlich aber nach der Mitternachtsstunde); nur 2mal stellten sie sich am Tage ein. So trat der überhaupt letzte Anfall, vor 8 Tagen, in der Nachmittagsstunde, etwa um 4 Uhr auf. Ausserdem ist ein wieder rasch vorübergehender rotgefärbter Hautausschlag am Stamm und Extremitäten ab und zu beobachtet worden. Daneben ist gewöhnliche Akne vorhanden gewesen (der Kranke hat fortwährend Brom eingenommen). Ulzerationen an den Händen sind in der letzten Zeit zum Vorschein gekommen. Verletzungen irgend welcher Art sind aber nicht aufgetreten. Mit kurzer Unterbrechung hat der Kranke bis die letzten 2 Wochen seine Arbeit fortsetzen können, ist im letzten Jahr indessen auffallend interesselos geworden: wenn er nach Hause kam, ging er nach vollendeter Mahlzeit gern zu Bett und schlief viel; später wurde er schlaflos. Als er fortwährend matter und ausserdem noch kurzatmig wurde, ging er vor 14 Tagen zum Arzt, von dem Eiweiss im Harn nachgewiesen wurde. Oedematös ist er nie gewesen, er hat nicht gehustet, kein Seitenstechen oder Herzklopfen gehabt, wenig an Kopfschmerzen gelitten. Hydropische Erscheinungen waren nie vorhanden.

Bei der Aufnahme zeigte der leidlich wohl genährte Kranke (Körpergew. 64 kg bei gewöhnlicher Statur) eine ziemlich blasse Gesichtsfarbe. Das Sensorium war noch vollkommen klar, sein Gedächtnis aber bedeutend geschwächt. Ausgesprochene, aber nicht gerade starke Bromakne vorhanden: zerstreut an den Extremitäten, besonders um die Gelenke herum, sieht man eine fleckige Röte, an der Dorsalseite der linken Hand eine einpfenniggrosse, seichte, krustenbelegte Ulzeration, eine zweite ähnliche am 2. Glied des 4. rechten Fingers, ohne dass der Kranke über deren Entstehen genauere Angaben zu geben weiss; der Arzt soll dieselben auf Brom bezogen haben. Kniereflexe erhöht, Fussklonus aber nicht vorhanden.



Bei der physikalischen Untersuchung fand sich der Herzstoss im 5. Interkostalraum ausserhalb der Mamillarlinie, derselbe ist nicht hebend. Herzdämpfung nicht vergrössert, Töne rein, ohne Akzentuation. Keine Lähmung vorhanden, an den Pupillen ist nichts zu bemerken. Harn von gewöhnlichem Aussehen, sauer, hat ein spezifisches Gewicht von 1023, enthält 1 pM. Eiweiss (Esbach), keinen Zucker. Mikroskopisch sind Zylinder (körnige, hyaline), Rundzellen und amorphe Körnchen vorhanden.

25. 10. T. 36,9—35,9, P. 120, R. 24. Hat (wie früher in der letzten Zeit) wenig geschlafen. Ord.: Cremor tartari chl. min. t. p. d. Bekommt als Diät nur Milch zu trinken.

26. 10. T. 36,4—36,0. Harnmenge 1800 ccm.

27. 10. T. 35,0—35,8. Harn ins Bett. P. 120. Kein Kopfschmerz mehr; er ist dagegen schwindlig geworden, das Bewusstsein nicht immer klar.

28. 10. T. 36,6—36,0. Fortwährend fast schlaflos. Ord.: Lactucarii 0,3 g.

29. 10. Das Lactucarium ohne besondere schlafmachende Wirkung, dagegen nimmt die Trübung des Sensoriums immerfort zu; er ist ziemlich unruhig, spuckt ringsherum, steht auf, uriniert auf den Boden etc. Wegen Schluckbeschwerden (ohne dass Schwellung oder dergl. im Schlund nachgewiesen werden konnte) nahm er wenig Nahrung zu sich, wurde wieder ruhiger, indem der Zustand allmählich in tiefes Koma überging, ohne dass Krämpfe oder irgendwelche Lähmungen zur Beobachtung kamen. Die Muskulatur war erschlafft, Körperwärme nicht erhöht. Pulsfrequenz 130, Atmung 26 in der Minute. Entleerungen ins Bett.

Die Wassermann-Reaktion war schwach, aber unzweifelhaft positiv vorhanden.

Der komatöse Zustand dauerte ungefähr 2 Tage, bis der Tod am 31. 10. eintrat, ohne dass neue Erscheinungen hinzugekommen waren.

Die Sektion wurde am folgenden Tage von Prof. Harbitz vorgenommen. Einzelheiten hier fortgelassen.

Das Herz bedeutend vergrössert, hatte ein Gewicht von 560 g. Linker Ventrikel bedeutend dilatiert und hypertrophisch, der rechte ebenfalls, aber weniger. Die Muskulatur etwas blass bräunlich, fleckenweise fettig degeneriert, Aortenklappen geschrumpft, den Schliessungsrändern entlang sieht man eine zusammenhängende Reihe von graurötlichen, dicht aneinander sitzenden warzenförmigen, etwa hanfkorngrossen Exkreszenzen, Ulzerationen sind an den Klappen aber nirgends vorhanden. Keine Bakterien nachzuweisen.

Innenfläche der Aorta überall glatt. An der rechten Lungenspitze ein taubeneigrosser hämorrhagischer Infarkt, Bronchien mit eitrigem Schleim erfüllt, sonst an den Lungen nichts zu bemerken.

Milz wenig vergrössert (210 g).

Nieren kaum vermindert, die Kapsel an der Nierenoberfläche etwas adhärent, an letzterer zahlreiche seichte Einziehungen vorhanden; dieselbe fühlt sich derb an. Schnittfläche dunkel gefärbt, Rinde deutlich atrophisch, Zeichnungen etwas verwischt. — Mikroskopisch war eine chronische Nephritis mit mässiger Schrumpfung zu konstatieren, die meisten Gefässknäuel noch unversehrt.

Der Prostata-Venenplexus mit Thrombenmassen erfüllt; sonst am Unterleib nichts Besonderes zu bemerken.

Das Gehirn wiegt 1340 g. Die grossen Gefässe ohne krankhafte Veränderungen, dagegen fallen an der Konvexität der Hemisphären bedeutende und verbreitete Veränderungen sofort in die Augen. Dieselben sind teils in Form einer äusserst starken Injektion besonders der weichen Gehirnhäute, teils in Form von erweichten Partien zugegen, welche letztere mehr oder weniger deutlich schon beim äusserlichen Ansehen oder Anfühlen hervortreten. Ein besonders umfangreicher derartiger Er-

weichungsherd findet sich in der Gegend der linksseitigen Zentralwindungen, sowohl die vorderen als die hinteren umfassend und erstreckt sich von der Medianfläche weit nach unten; die Grenze zwischen Rinde und Mark ist verwischt, die Partie im ganzen rötlich gefärbt. Aehnliche, wenn auch kleinere hämorrhagische Stellen finden sich an verschiedenen anderen Teilen, besonders an der Konvexität der rechten Hemisphäre, auch hier in der Gegend der Zentralwindungen, speziell in deren oberer Partie, dann auch am rechten Occipitallappen und an den beiden Temporallappen. Die zwischen den Erweichungsherden gelegenen Windungen sind teilweise etwas härter als sonst anzufühlen. An der Glandula pinealis eine kleinerbsengrosse Zyste. Sonst am Gehirn, auch am Ammonshorn, nichts zu bemerken. — Bei mikroskopischer Untersuchung treten ausgesprochene Zeichen eines sehr intensiven Entzündungsprozesses hervor: hochgradige Blutüberfüllung, kleine Blutungen, Oedem und Rundzelleninfiltration (an einzelnen Stellen fast als beginnende Abszessbildung) sind an den untersuchten Präparaten sichtbar. Thrombosierung fehlt, Bakterien liessen sich nicht nachweisen.

Die Sektionsdiagnose lautete: Nephritis chronica c. atrophia. Endocarditis verrucosa inveterata et recens valv. aortae c. insufficientia levis. Encephalitis haemorrhagica acuta. Thrombosis plexus prostatici c. embolia art. pulm. et infarct. haemorrh.

Bei der epikritischen Beurteilung der Entwickelung des eben beschriebenen Falles (IV) lassen sich zwei Stadien unterscheiden: ein bei einem 30jährigen Manne auftretendes erstes, chronisches von jahrelanger Dauer, welches als „epileptisches“ bezeichnet werden kann, und dann ein zweites oder Endstadium, vom vorigen nicht scharf unterscheidbares, in dem die Erscheinungen sich schliesslich in einem äusserst raschen Verlauf präzipitieren, ohne dass jedoch jetzt die früheren Krämpfe in den Vordergrund des Krankheitsbildes gedrängt sind. — Angesichts des Obduktionsbefundes ist wohl zunächst das Nierenleiden (die von beginnender Schrumpfung begleitete Nephritis, mit welch letzterer dann wieder die Herzhypertrophie ungezwungen in Verbindung gebracht werden kann) zugrunde zu legen. Zu gleicher Zeit bestand auch daneben eine leichte Aortenklappen-Endokarditis, aus welcher sich die ebenfalls vorhandene Erweiterung der linken Herzkammer erklären lässt. Wie aus der Krankengeschichte ersichtlich, hatte sich das Herzleiden dem klinischen Nachweis gänzlich entzogen; übrigens wurde der Kranke erst in der letzten Zeit kurzatmig, Nephritiker war er offenbar schon seit längerer Zeit, obwohl das Eiweiss im Harn erst seit 2 Wochen nachgewiesen wurde. Oedeme u. dgl. traten nie auf.

Was nun die Epilepsie betrifft, frägt es sich, ob dieselbe als eine primäre genuine oder vielmehr als eine sekundäre, und dann zunächst als ein in Verbindung mit der Nierenentzündung stehendes Krampfleiden, aufzufassen sei. Die Anfälle hatten, wie man sich erinnert, mit gewissen Zwischenräumen volle 5 Jahre hindurch gedauert, in welcher Zeit der Kranke seine tägliche Arbeit verrichtet hatte, was wohl an und für sich genügend sein dürfte, einen etwa urämischen Ursprung derselben abzulehnen. Selbst das komatöse Endstadium ist kaum als von Urämie

herrührend zu deuten, dasselbe hängt wohl eher mit den tiefgreifenden Veränderungen des Gehirns zusammen. Lässt sich die Epilepsie mit den letzteren in näheren Zusammenhang bringen? Wir brauchen uns in solcher Beziehung um das kleinerbsengrosse Zystchen der Glandula pinealis wohl nicht weiter zu kümmern und haben unsere Aufmerksamkeit ausschliesslich auf den enzephalitischen Prozess zu konzentrieren. Die aufgetretenen Krämpfe hatten zwar insofern eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Rindenepilepsie dargeboten, als dieselben vorzugsweise ihren Anfang in der rechten Körperhälfte nahmen, wie denn auch in der Tat die entzündlichen Veränderungen des Gehirns linkerseits als am stärksten ausgesprochen vorgefunden wurden. Indessen manifestierte sich die Enzephalitis allem Anschein nach als akuter Natur und konnte kaum viel länger als etwa ein Paar Wochen gedauert haben. Ist dies richtig, so wäre ihre Entwickelung dem 2. klinischen Stadium der Krankheit entsprechend aufzufassen. Hierzu kommt noch, dass die Entzündung eine derartige Verbreitung zeigte, dass hierauf irgend ein sicheres Gewicht in Bezug auf die „Lokalisation“ nicht gelegt werden kann. Inwiefern der vorausgegangene „epileptische Zustand des Gehirns“ ein für die terminale Enzephalitis prädisponierendes Moment darstellt (wodurch das Gehirn gewissermassen ein „locus minoris resistentiae“ geworden ist), lässt sich schwer sagen, wenn eine solche Anschauung auch nicht ganz ausser Betracht zu lassen ist. Die rsachen der Enzephalitis sind im vorliegenden Fall nicht ganz klar. Eine derartige Wirkung des langdauernden Bromgebrauches kennt man meines Wissens nicht. Eine Ausnahme von der gewöhnlichen Regel ist es auch, dass der betreffende Kranke ein männliches Individuum war. Am nächsten liegt es hier wie sonst, an infektiöse Faktoren zu denken, wie denn die Krankheit bekanntlich bei ulzeröser Endokarditis [Leichtenstern[1])] zur anatomischen Beobachtung gekommen ist. In unserem Fall war zwar auch eine Endokarditis vorhanden, dieselbe war aber nur eine verruköse, Bakterien liessen sich in den Exkreszenzen nicht nachweisen, wie Mikroben auch nicht in den enzephalitischen Herden vorgefunden wurden. (In Parenthese bemerkt rührten die vorhandenen Lungenembolien nicht vom [rechten] Herzen, sondern von Thrombenbildungen des Plexus prostaticus her.)

Vielleicht ist am Ende die Erklärung des Falles auf einem ganz anderen Gebiete zu suchen. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, ergab die Wassermann'sche Blutprobe ein zwar nicht besonders starkes, aber unzweideutiges positives Resultat, ohne dass allerdings die Historia morbi in luetischer Hinsicht irgend einen sicheren Anhaltspunkt abgegeben hatte. Die Frau des Kranken ist anscheinend gesund, von 9 Kindern sind 7 am Leben und gesund, 2 sind ganz jung gestorben.

1) Leichtenstern, Encephalitis acuta haemorrhagica bei der ulzerösen Endokarditis. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 40.



Setzen wir aber voraus, dass Syphilis (demnach eine Infektionskrankheit) hier wirklich vorausgegangen ist, so wäre damit eine gemeinschaftliche Grundlage geschaffen, auf welcher wir den ätiologischen Schlüssel in ziemlich rationeller Weise zu suchen hätten. Einige der Hauterscheinungen, besonders die Fingerulzerationen, liessen sich wohl im Lichte derselben erblicken, auch für die Epilepsie dürfte eine derartige Deutung sich recht plausibel stellen, indem, nach mehreren namhaften Autoren[1]), der Syphilis als epilepsie-erregendem Moment in der Tat eine gewisse Rolle beigelegt worden ist. Für Nephritis ist Syphilis gewöhnlich als eine nicht zu unterschätzende Ursache angeschuldigt worden. Markante luëtische Gefässveränderungen wurden im Gehirn nicht gefunden; sonst läge es nicht allzu fern, die im vorliegenden Fall nachgewiesene hochgradige enzephalitische Hirnerweichung mit der gewöhnlichen chronischen „Emollitio cerebri syphilitica" in einen gewissen, aber doch recht entfernten Zusammenhang zu setzen. Die Bemerkung Oppenheims (l. c. S. 17), dass die Syphilis jedenfalls keine wesentliche Rolle in der Aetiologie der akuten hämorrhagischen Enzephalitis spielt, verdient mit alledem in Betracht gezogen zu werden.

Vorläufig wäre es epikritisch vielleicht am sichersten, den Fall nur als eine akute, äusserst intensive hämorrhagische Enzephalitis zu bezeichnen, welche sich bei einem an Epilepsie und chronischer Nephritis leidenden Kranken, bei welchem ausserdem die Wassermannsche Probe positiv ausfiel, als Endstadium entwickelt hatte.

1) So z. B. sagt Eichhorst in der 6. Auflage d. Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie. 1907. III. 680, dass „die Syphilis unter den Infektionskrankheiten, welche als Ursache für Epilepsie zu nennen wären, die erste Stelle einnimmt". Dementgegen gibt allerdings Strümpell in der 10. Aufl. seines Lehrbuchs. 1896. III. 518 der Meinung Ausdruck, dass die Syphilis mit der echten Epilepsie in keinem Zusammenhang steht.

XI.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Bern.

Zur Kritik der Sphygmobolometrie.

Von

Prof. Dr. **H. Sahli** (Bern).

In Band 71, Heft 5 und 6 dieser Zeitschrift hat Herr Dr. Christen in Bern eine Methode beschrieben, um das von mir aufgestellte Problem der Messung der Energie des menschlichen arteriellen Pulses auf andere Weise zu lösen als es von mir in meinen beiden letzten Arbeiten über diesen Gegenstand (Deutsche med. Wochenschrift, 1910, No. 47 und diese Zeitschrift, 1910, Bd. 72, S. 1 u. 2) geschehen ist.

Es scheint mir, dass es billig gewesen wäre, wenn der Herr Verfasser in dieser Mitteilung erwähnt hätte, dass zur Zeit seiner Publikation seit mehreren Monaten von meiner Seite eine einwandfreie Lösung des Problems vorlag. Denn wenn auch seine Publikation sich mit meinen beiden letzten Arbeiten über diesen Gegenstand kreuzte, so hatte ich doch den Verfasser vollkommen über meine seit dem Jahre 1907 fortgesetzten Arbeiten auf dem Laufenden gehalten, da wir in fortwährendem mündlichem und schriftlichem beidseitig anregendem Verkehr über diese Frage standen. Es geht dies schon daraus hervor, dass Herr Dr. Christen, wie ich in meinen beiden letzten Arbeiten dankbar anerkannt habe, mir sogar bei der definitiven Fassung der Arbeitsformel meiner neuen Methode (im Juli 1910) behilflich gewesen war. Er kannte also meine Methode genau schon im Juli, während er sein Manuskript, wie er mir auf meine Anfrage mitteilte, erst im August abgesandt hat. Wenn ich auch natürlich durchaus anerkenne, dass es dem Herrn Verfasser nicht zukam, über die Details meiner ihm bekannten aber damals noch nicht gedruckt vorliegenden Methode zu referieren, so war es doch unzulässig, die ihm bekannte Existenz einer solchen Methode nicht bloss zu verschweigen, sondern sogar direkt zu negieren (vergl. S. 390 der Christenschen Arbeit: „dies hat sonderbarerweise noch niemand gemessen“). Zum Ueberfluss hatte ich meine Methode in der Diskussion zu einem Christenschen Vortrag in der Berner naturforschenden Gesellschaft vor mehreren Monaten in seiner Gegenwart auch öffentlich mitgeteilt. Selbst im Falle also, dass der Verfasser der merkwürdigen An-



sicht ist, dass er trotz unseres persönlichen Verkehrs in seinen literarischen Mitteilungen bloss meine öffentlichen Kundgebungen zu berücksichtigen braucht, war er nicht berechtigt, meine Arbeiten, von denen er ausgegangen ist, zu ignorieren, und es wäre ihm immer noch möglich gewesen, in der Korrektur eine diesbezügliche Bemerkung einzufügen. Aus den nämlichen Gründen hätte in dem Aufsatze von Herrn Dr. Christen auch die Wiederholung der ganz gegenstandslos gewordenen, von dem Verfasser schon früher gegebenen Kritik meiner alten und, wie der Verfasser wusste, von mir nun längst verlassenen Methode und der Vergleich der letzteren mit der Christenschen „Energometrie“ füglich wegbleiben dürfen. Denn es wird durch diese Vergleichung der ganz ungerechtfertigte Anschein erweckt, als ob ich noch auf dem Standpunkt von 1907 stehe. Und wenn gegenwärtig etwas zu vergleichen ist, so handelt es sich jedenfalls bloss um den Vergleich meiner jetzt gedruckt vorliegenden neuen Methode mit dem Christenschen Verfahren. Das Verschweigen meiner neueren Arbeiten und die Bezeichnung meiner unablässigen Bemühungen um die Frage der Energiemessung des Pulses mit dem etwas geringschätzigen Ausdruck „das Sahlische Experiment“ — während sich meine mehrjährigen Arbeiten auf viele hunderte von Experimenten stützen — ist um so eigentümlicher, als der Herr Verfasser ganz besonders betont (er glaubt dies sogar durch ein besonderes Kapitel „über die Originalität seiner Methode“ hervorheben zu müssen), dass sein Verfahren von dem meinigen (hier hat er nun doch offenbar, wie sich aus der Gegenüberstellung der Formeln ergibt, doch mein neueres im übrigen verschwiegenes Verfahren im Auge) fundamental verschieden sei, worüber ich dem Leser die Entscheidung überlasse. Wenn dies wirklich der Fall ist, so konnte doch die Erwähnung meines Verfahrens seinem eigenen Verdienste keinen Abbruch tun.

Nun zur Sache selbst:

Bevor ich in die Kritik der Christenschen Methode eintrete, muss ich für die weniger Eingeweihten doch kurz zeigen, obgleich es schon aus dem Gesagten schon hervorgeht, dass die Einwendungen, welche Herr Dr. Christen in seiner letzten Arbeit gegen meine Methode erhebt, völlig anachronistisch sind, da sie sich nur auf mein von mir, wie der Verfasser wusste, längst verlassenes Verfahren aus dem Jahre 1907 beziehen und für meine jetzige auch Herrn Dr. Christen bekannte Methode nicht zutreffen.

Herr Dr. Christen sagt, um meine Arbeiten als unbrauchbar hinzustellen, folgendes:

„Bei der Uebertragung der Energie vom Puls auf das Sahlische Bolometer (hier sollte der Verfasser also, wenn er nicht Missverständnisse hervorrufen will, sagen „das ursprüngliche Sahlische Bolometer“) findet eine Umsetzung derselben in drei Teile E_1, E_2, E_3 statt, nämlich:



1. In Vermehrung des Druckes der Manschettenluft:

$$E_1 = \frac{V_1 + V_2}{2} \triangle P$$ [1]).

2. In Vermehrung der elastischen Spannung der Manschettenwand:

$$E_2 = \int a . s . df$$

worin a die Dicke, s die Spannung und f die Oberfläche der Manschettenwand bedeutet.

3. Einen Rest E_3, dessen Abhängigkeit von der Trägheit und Reibung des Hg-Manometers ich an anderem Orte ausführlich besprochen habe.

Dabei gilt nach dem Gesetz der Erhaltung der Energie:

$$E = E_1 + E_2 + E_3.$$

Beim Sahlischen Experiment (!)[2]) muss man entweder alle drei Glieder E_1, E_2, E_3 einzeln bestimmen oder nach den von mir aufgestellten Gleichungen aus Hilfsgrössen berechnen. Mit der Zahl der einzelnen Summanden und namentlich mit der nicht gerade einfachen Form dieser wechselseitigen Beziehungen steigt aber auch die Zahl und Tragweite der Fehlerquellen."

So Herr Dr. Christen!

Demgegenüber geht aus meinen beiden erwähnten neueren Arbeiten Folgendes hervor:

a) Durch die neue Herrn Dr. Christen bekannte Konstruktion meiner Manschettenhülle ist das E_2 mindestens ebensogut, ja meiner Ansicht nach (wie ich zeigen werde) viel besser als in dem Christenschen Apparate so weit verkleinert worden, dass es vernachlässigt werden kann, wie es auch Herr Dr. Christen bei seiner Methode tut (vgl. später). In meiner neuen Einrichtung besteht nämlich die Manschettenhülle aus einer absolut unnachgiebigen lückenlosen Stahlhülle, während in der Christenschen Einrichtung das die Manschettenhülle bildende Seidenband bloss auf dem grössten Teil des Umfanges des Oberarms durch eine Zelluloidplatte verstärkt ist, wodurch der Zweck nur mangelhaft erfüllt wird, weil da, wo die Enden der Zelluloidplatte durch das

1) Hier bedeutet V_1 das Anfangsvolumen, V_2 das Endvolumen der Manschettenluft, $\triangle P$ die Druckzunahme derselben. Statt des hier gewählten Ausdrucks für den Energieanteil E_1 schrieb ich in meinen beiden letzten Arbeiten einfacher aber ebenso richtig $E = V \triangle P$, da die Formel, wie Herr Dr. Christen selbst sagt, nur gilt, wenn V_1 und V_2 nur sehr wenig verschieden sind, dass heisst, wenn die Kompression eine sehr geringe ist und da in diesem Falle statt $\frac{V_1 + V_2}{2}$, was selbst bloss eine Annäherung zur Vermeidung logarithmischer Rechnung ist, ebensogut V, das heisst ein als praktisch unveränderlich angenommenes ursprüngliches Volumen genommen werden darf.

2) Das Ausrufungszeichen stammt von mir. Sahli.



Seidenband überbrückt werden, die Nachgiebigkeit des Seidenbandes dennoch voll und zwar für den ganzen Umfang der Manschette zur Geltung kommt. Ich sehe dabei erst noch davon ab, werde aber darauf zurückkommen müssen, dass ich ausserdem durch Aufstellung von Regeln über die sogenannte „optimale“ Manschettenapplikation mich in noch viel weiter gehender Weise gegen den wechselnden Einfluss der pulsatorischen Dehnung der Manschettenhülle (gegen den Verlust der Energie E_2) schütze, während Christen solche Kautelen nicht anführt, obschon sie bei seiner Methode noch notwendiger sind als bei der meinigen. Es geht daraus hervor, dass bei meinem Verfahren das E_2, das heisst der durch pulsatorische Dehnung der Manschettenhülle für die Messung verloren gehende Energiebetrag viel eher vernachlässigt werden darf, als bei dem Christenschen Verfahren.

b) Der in Punkt 3 enthaltene Vorwurf, dass die Trägheit und Reibung des Quecksilbermanometers Fehler bedinge, gilt nur für das von mir längst verlassene ursprüngliche Verfahren aus dem Jahre 1907, er fällt aber von selbst dahin für denjenigen Leser, welcher meine neueren Arbeiten kennt und weiss, dass bei meiner jetzigen Methode das Quecksilbermanometer zur Zeit der Arbeitsbestimmung vom pneumatischen System überhaupt ausgeschaltet ist und von mir bloss noch zur Aichung des Indexmanometers benutzt wird.

Nach dieser Zurückweisung der Angriffe muss ich nun meinerseits zur Kritik des Christenschen Verfahrens übergehen.

Christen geht aus von der von ihm abgeleiteten Doppelgleichung, wonach die zur Luftkompression in der Manschette erforderliche Arbeit berechnet werden kann nach der Formel:

$$E = \frac{V_1 + V_2}{2} \triangle P = \frac{P_1 + P_2}{2} = \triangle V \qquad 1)$$

in welcher P_1 und V_1 Initialvolumen und Initialdruck, V_2 und P_2 dagegen Endvolumen und Enddruck darstellen.

Diese logarithmenfreie Formel gilt, wie Christen hervorhebt, nur für den Fall, dass die Unterschiede zwischen V_1 und V_2 und ebenso P_1 und P_2 sehr klein sind. In diesem Fall kann dann, wie ich schon auf S. 216, Anm. 1 anführte, natürlich statt der arithmetischen Mittel $\frac{P_1 + P_2}{2}$ und $\frac{V_1 + V_2}{2}$ auch ein annähernd konstant bleibender Druck P, bzw. ein annähernd konstant bleibendes Volumen V angenommen werden. In diesem Falle kann man die angeführte Doppelgleichung auch schreiben:

$$E = V \cdot \triangle P = P \cdot \triangle V \qquad 2)$$

Der links stehende Ausdruck ist derjenige, welchen ich in meinen Darstellungen der Arbeitsberechnung zugrunde gelegt habe, während Herr Dr. Christen den rechts stehenden Ausdruck benutzt.



Es geht aus der obigen von Christen angeführten Doppelformel 1) ebenso wie aus der zuletzt angeführten veränderten Form 2) derselben in der Tat hervor, dass man, wie es nun Christen in seiner neuen Methode tut, die Pulsenergie ebensogut durch Multiplikation des Manschettendruckes mit dem pulsatorischen Volumdekrement[1]) erhalten kann, wie umgekehrt — dies ist der Weg, den ich beschritten habe — durch Multiplikation des Manschettenvolumens mit dem pulsatorischen Druckzuwachs. Es ist dies übrigens nach dem Mariotteschen Gesetze selbstverständlich. Es ergibt sich dies auch aus meiner Darstellung in dem 72. Band dieser Zeitschrift, S. 28 und 29, wo ich die dortige Gleichung 1), in welcher bei konstant angenommenem Druck das Volumen als wechselnd angenommen wurde (wie es Christen in seiner Methode tut), nach dem Mariotteschen Gesetz ohne weiteres in die dortige Gleichung 2) umwandelte, in welcher das Volumen als konstant und der Druck als variabel angenommen wird.

Es kann also in der Tat kein Zweifel darüber sein, dass die Christensche Berechnungsart, die sich auf den rechts stehenden Ausdruck unserer obigen Doppelgleichung 2 stützt, theoretisch genau die nämliche Berechtigung hat, wie die meinige, welche den links stehenden Ausdruck benutzt. Der Unterschied ist nur ein technischer. Wenn aber Herr Christen weiter geht und ohne weiteres dem von ihm gewählten Verfahren die Palme zuerkennt, ja sogar durch die Worte der Einleitung, dass seine Mitteilung „die Lösung des Energieproblemes bringe", den Anschein erweckt, dass eine andere Lösung nicht existiere, so halte ich dies nach der jetzt gegebenen Sachlage nicht für zulässig. Meine Methode stützt sich auf eine sehr grosse Zahl von Experimenten, die ich seit dem Jahre 1907 ausgeführt habe, und ist bis auf das kleinste Detail ausgearbeitet, während die Christensche Methode wesentlich nach theoretischen Erwägungen, offenbar ohne genügende praktische Erprobung mitgeteilt wird. Denn ich werde zeigen, dass diese theoretischen Erwägungen sich für die Praxis als unzulänglich erweisen, sodass, wenn die Christensche Methode erst einmal in ausgedehnter Weise praktisch geprüft werden wird, die „Tücke des Objektes" noch manchen Strich durch die am grünen Tisch ausgeführte Rechnung machen wird. Die von Herrn Dr. Christen für seine Methode in Anspruch genommene „Eleganz" beruht eben zum Teil darauf, dass eine Reihe von Kautelen vernachlässigt wurden, welche erforderlich sind und welche auch mich von meiner eleganten, aber unrichtigen ersten Methode zu der, wie ich zugebe, weniger eleganten, aber dafür richtigen neuen Methode geführt haben.

1) Das ΔV ist an sich eine negative Grösse, da das Volumen der Manschettenluft durch die Wirkung des Pulses verkleinert wird. Der Wert muss aber für die Energierechnung natürlich positiv genommen werden, da durch die Volumverkleinerung eine positive Energieleistung zustande kommt.



Die theoretische Berechtigung der Christenschen Berechnungsart der Energie des Pulses nach der Formel $E = \frac{P_1 + P_2}{2} \Delta V$ oder $= P \Delta V$ ist, wie schon oben erwähnt, nicht zu bestreiten und diese Berechnungsart könnte ohne weiteres, freilich auch ohne besonderen praktischen Vorteil adoptiert werden, wenn man sich meines Instrumentariums, speziell meiner Stahlmanschette und des trägheitsfreien Indexmanometers, das dazu ohne weiteres geeignet ist, bedient.[1]) Freilich muss man dann die Methode mit denjenigen von Herrn Dr. Christen vernachlässigten Kautelen umgeben (Bestimmung des Optimaldruckes, Bestimmung der optimalen Manschettenspannung), welche sich mir bei meinen Untersuchungen als erforderlich erwiesen haben und welche auch Herr Christen sich nicht schenken darf, selbst wenn die Eleganz seiner Methode darunter leidet, falls seine Resultate Anspruch auf Zuverlässigkeit machen wollen.

Aber in der Form, in welcher Herr Dr. Christen seine Methode beschreibt, stösst dieselbe auf mancherlei praktische Schwierigkeiten.

Ein erster Einwand bezieht sich auf die Verwendung und die Frage der Brauchbarkeit der Metallmanometer zu energetischen Zwecken. Ich habe gewiss nicht ohne Grund diese elegant aussehenden und bequemen Instrumente in allen meinen sphygmobolometrischen Untersuchungen absichtlich vermieden, obschon die Versuchung zu ihrer Verwendung sehr nahe lag, namentlich mit Rücksicht auf die mit denselben gegebene Möglichkeit einer graphischen Registrierung. Meine Bedenken sind folgende: Selbst wenn man davon absieht, dass sich die Metallmanometer stets verändern, sodass sie nach einiger Zeit regelmässig unrichtige Werte angeben[2]), sind sie für alle energetischen Messungen infolge ihrer Trägheit und unter Umständen auch ihrer Eigenschwingungen nicht viel besser geeignet als die Quecksilbermanometer, welche seinerzeit Herr Dr. Christen bei Anlass meiner ersten Methode einer so berechtigten Kritik unterzogen hat. Mit der Anwendung der Metallmanometer führt also Christen einen Teil der Fehler wieder ein, welche ich — zum Teil gestützt auf seine eigene mathematische Begründung mittels des Ersatzes des Quecksilbermanometers durch das trägheitsfreie Indexmanometer glücklich eliminiert habe. Denn obschon zuzugeben ist, dass die enorme Masse der Quecksilbersäule bei den federnden Metallmanometern vermieden ist, so ist doch die trotzdem noch bestehende Trägheit um so gefährlicher wegen der starken Hebelvergrösserung des Zeigers, welche das Trägheitsmoment dieser Instrumente vergrössert. Infolge dessen werden die Druck-

1) Man vergleiche in dieser Beziehung die Versuche mit der Pravazschen Spritze, die ich, bevor ich die Christensche Methode kannte, und zu einem anderen Zwecke angestellt und in meiner Arbeit im Bd. 72 dieser Zeitschrift S. 26 u. 49 mitgeteilt habe.

2) Dies liesse sich allenfalls in der Weise in den Kauf nehmen, dass man auf eine absolute Graduierung eines solchen Manometers überhaupt verzichtet und, ähnlich wie ich es mit meinem Indexmanometer tue, die Werte jedesmal ad hoc mittels des Hg-Manometers aicht.



ablesungen bei Metallmanometern in ihrem absoluten Betrag stets mehr oder weniger unrichtig, so bald es sich um so rasche Veränderung des Druckes handelt wie bei der Sphygmobolometrie. Kleine solche Druckschwankungen werden infolge der Trägheit zu klein, grosse zu gross gefunden. Besonders die Gefahr einer Vergrösserung der stärkeren Druckschwankungen durch das, was man von jeher bei allen solchen Instrumenten, welche mit Hebelvergrösserung arbeiten, als Schleuderwirkung fürchtet, ist erheblich. Es geht nicht an, diesen Einwand durch die Entgegnung entkräften zu wollen, dass der ganz besondere Vorzug der Christenschen Methode ja eben darin liege, dass bei derselben im Gegensatz zu meinem Verfahren gar nicht Druckschwankungen, sondern ein Mitteldruck $\frac{P_1 + P_2}{2}$ abgelesen werde und dass im übrigen die Messung der Pulsenergie dadurch geschehe, dass durch das Einpressen einer zu messenden Menge von Luft die Zeigerausschläge räumlich nachgeahmt werden, indem man nach der Vorschrift von Dr. Christen das Manometer durch Vorschieben des Spritzenstempels so einstellt, dass das frühere Druckmaximum nun zum Druckminimum wird. Denn man darf sich nicht darüber täuschen, dass offenbar diesem Verfahren doch eigentlich nichts anderes zugrunde liegt, als gewissermassen eine verkappte Ablesung der Druckschwankungen und diese ist eben doch den erwähnten Fehlerquellen ausgesetzt. Denn, wenn zum Beispiel der Manometerzeiger durch Schleuderung zu grosse Exkursionen machte, grössere als sie der tatsächlich in der Manschettenluft entstehenden pulsatorischen Drucksteigerung entsprechen, so stellt man den Zeiger nachher durch das Vorschieben des Spritzenstempels eben genau um den nämlichen Betrag zu hoch ein und das Resultat ist, dass der nach der Formel von Christen gefundene Energiewert zu gross ausfällt.

Während ich nicht im Zweifel darüber bin, dass in dieser Weise die Trägheit der Metallmanometer bei der Christenschen Methode eine erhebliche Fehlerquelle darstellt, möchte ich mich bei dem Fehlen eigener Beobachtungen weniger bestimmt darüber aussprechen, wie weit auch die Eigenschwingungen der Metallmanometer das Resultat der Messungen nach der Christenschen Methode unsicher machen können. Die Entscheidung dieser Frage wird wesentlich davon abhängen, ob die Konstruktion der Metallmanometer es gestattet, ihre Eigenschwingungen auf eine so hohe Frequenzordnung zu bringen, dass diese Eigenschwingungen die Grösse der Zeigerexkursionen nicht in merklichem Masse durch Interferenz zu beeinflussen vermögen. Anderenfalls treten ähnliche Fehler auf, wie sie beim Quecksilbermanometer gerügt werden müssen. Eigene Beobachtungen über die Frequenz der Eigenschwingungen verschiedener Metallmanometer fehlen mir. An einem stark schleudernden Baschschen Metallmanometer fand ich störende Eigenschwingungen nicht, allein der Autor hätte selbst diese Frage wenigstens zur Sprache bringen



und den Nachweis erbringen müssen, dass die Eigenschwingungen bei seiner Methode und bei dem von ihm verwendeten Metallmanometer keine Fehlerquelle darstellen.

An der Berechtigung der kritischen Bedenken in betreff des Einflusses der Trägheit (und eventuell auch der Eigenschwingungen) ändert natürlich die Tatsache nichts, dass die eigentlichen Druckablesungen, das heisst die Ablesungen des Druckwertes $\frac{P_1 + P_2}{2}$ der Christenschen Formel mittels des Metallmanometers, falls dessen Graduierung richtig ist, trotz der Schleuderwirkungen annähernd korrekt ausfallen, da die Schleuderwirkungen (wenn auch nicht ganz gleichmässig) nach beiden Seiten, sowohl nach der positiven als der negativen hin, gerichtet sind, so dass die Ablesung des Mitteldruckes dadurch nur wenig beeinflusst wird. Ebenso werden die Bedenken nicht beseitigt durch die Tatsache, dass, falls Eigenschwingungen überhaupt störend wirken (was ich nicht ohne weiteres behaupten will, da dies von der mir nicht näher bekannten Eigenschaft des Christenschen Manometers abhängt), doch eine allfällige Fälschung des Mitteldruckes, welche durch Eigenschwingungen, wie man sich am besten an den Quecksilbermanometern überzeugen kann, wohl zustande kommen kann, keine grossen Dimensionen annimmt. Denn die Fehler, von welchen ich sprach, sind nicht diese unbedeutenden Fehler der Ablesung des Mitteldruckes, sondern Fehler der verkappten Ablesung der Druckschwankungen, durch welche Fehler das Volumen, um welches man den Spritzenstempel vorschieben muss, um die pulsatorischen Druckschwankungen zu reproduzieren, falsch gefunden wird, so dass dann die berechneten Energiewerte unrichtig ausfallen.

Ein anderer Einwand, den ich gegen die Christensche Darstellung erheben muss, bezieht sich auf die Stelle der Christenschen Arbeit, in welcher der Verfasser seiner Methode den Vorteil zuschreibt, dass bei ihr „eine automatische Elimination sowohl des Luftvolumens als auch des Elastizitätskoeffizienten der Manschette in der Versuchsanordnung begründet sei". Auf die Frage, ob wirklich bei dem Christenschen Verfahren das Luftvolumen eliminiert bzw. eine Bestimmung der Manschettenluftmenge im Gegensatz zu meiner Methode überflüssig ist, will ich nachher noch eingehen und hier bloss die Frage nach der angeblichen „automatischen Elimination" des Elastizitätskoeffizienten der Manschette erörtern.

Wenn ich diese Stelle richtig verstehe, so meint wohl der Verfasser, dass, weil die zur Energiemessung erforderliche Manipulation, nämlich das Vorschieben des Spritzenstempels gegen annähernd denselben Spannungszustand der Manschettenmembran wirkt, wie der Arterienpuls, der beim einzelnen Versuch vorhandene, von Fall zu Fall wechselnde Elastizitätskoeffizient der Manschettenwand keine Fehlerquelle mehr darstelle. Ich halte aber diese Annahme nicht für richtig.



Es kommt nämlich bei dieser Frage das Verhältnis der Nachgiebigkeit der Manometerkapsel zu der Nachgiebigkeit der Manschettenwand in Betracht. Denn je nach diesem Verhältnis verteilt sich die Energie des Pulses verschieden auf die Manschettenwand und das Manometer. Ist die Manschettenwand sehr nachgiebig, weil sie zu wenig angespannt wurde, was ich durch meine Methode der optimalen Manschettenapplikation vermeide, während Christen hierüber, auf seine „automatische Ausschaltung des Elastizitätskoeffizienten“ vertrauend, gar keine Regeln gibt, so erhält das Manometer wenig und die Manschettenwand viel Energie, während umgekehrt bei straffer Anspannung der Manschettenwand (d. h. bei dem, was ich als optimale Manschettenapplikation erziele) die Pulsenergie fast vollständig auf das Manometer übergeht. Wenn nun Christen mit seiner automatischen Elimination des Einflusses der Manschettenelastizität meint, dass aus den geschilderten Verhältnissen deshalb kein Fehler entstehen könne, weil, wenn er die Pulsenergie durch das Vorschieben seines Spritzenstempels gewissermassen auf das Volumdekrement aicht, diese Aichung bei gleicher Manschettenspannung erfolge, wie die Pulswirkung, so beruht diese Ansicht auf einem Irrtum. Denn wegen der verschiedenen Trägheit bzw. Nachgiebigkeit der Manschettenmembran und des Metallmanometers verteilt sich die Energie des raschen Pulsstosses in ganz anderer Weise auf Membran und Manometer, als die langsame, mehr statisch wirkende Energie der Vorschiebung des Spritzenstempels. Hieraus ergibt sich nun in betreff der Technik der Christenschen Methode, dass man sich wohl oder übel wird entschliessen müssen, die Komplikation der optimalen Manschettenapplikation, die ich für mein Verfahren für notwendig erachte, auch für die Christensche Methode, freilich auf Kosten der durch den Verfasser gerühmten Eleganz seines Verfahrens zu adoptieren. Denn die kurze Angabe in der Christenschen Gebrauchsanweisung, dass man die Manschette so stark spannen solle, bis der auf die Wade ausgeübte Druck ungefähr dem Minimaldruck der Arterie entspreche, ist keineswegs gleichwertig der von mir verlangten optimalen Manschettenapplikation, ganz abgesehen davon, dass es mir nicht klar ist, wie der Verfasser denn eigentlich beurteilt, wann der Manschettendruck dem Minimaldruck gleich ist. Die Bemerkung, dass dies nach einiger Uebung leicht gelinge, kann doch nicht als eine Anleitung betrachtet werden. Der von Fall zu Fall wechselnde Einfluss des Elastizitätskoeffizienten der Manschettenwand ist also bei der Christenschen Methode keineswegs automatisch eliminiert, sondern lässt sich bloss eliminieren durch das von mir angegebene Verfahren der optimalen Manschettenapplikation.

Ein weiterer Einwand gegen das Christensche Verfahren ist der, dass, namentlich bei dem Fehlen einer optimalen Manschettenapplikation, aber sogar bei der Herübernahme dieser Prozedur von meiner Methode in die Christensche, ein Pulsus celer bei dem Christenschen Ver-



fahren infolge des Einflusses der Trägheit der Metallmanometer einen anderen Energiewert liefert, als ein Pulsus tardus von in Wirklichkeit gleichem Energiewert, weil sich in beiden Fällen die Energie verschieden auf Manschette und Manometer verteilt.

Alle diese Einwendungen haben um so mehr Bedeutung, als die Christensche Manschette, weil ihre Aussenwand nicht völlig unnachgiebig ist, mir überhaupt nicht einwandsfrei erscheint.

Ein fernerer Einwand gegen die Christensche Methode bezieht sich darauf, dass Herr Dr. Christen zur Vereinfachung der Technik des Verfahrens seine Energieaufnahme nicht bei demjenigen Druck macht, welchen ich als Optimaldruck bezeichnet habe, sondern bei dem sog. Maximaldruck, d. h. bei demjenigen Druck, bei welchem der Puls unterhalb der Manschette für die Palpation verschwindet. Es wird hierbei darauf verzichtet, denjenigen Gegendruck gegen die Arterie auszuprobieren, bei welchem, durch Schaffung des günstigsten Verhältnisses zwischen der Abflussbehinderung des arteriellen Blutes und dem Zufluss desselben unter die Manschette, aus dem Puls, wie ich mich ausgedrückt habe, gewissermassen das Maximum von Energie herausgeholt wird. Ich halte dies, obschon natürlich auch dadurch die Technik vereinfacht wird, für einen grossen Rückschritt und glaube, dass jede Methode der Sphygmobolometrie nicht bloss durch optimale Manschettenapplikation, sondern auch durch Ausprobierung des Optimaldruckes nach der Gewinnung solcher Maximalwerte streben muss. Ich bemerke dazu noch, dass ich natürlich auch bei meiner Methode, wenn ich in erster Linie nach Vereinfachung der Technik und nicht nach der Gewinnung brauchbarer Resultate gestrebt hätte, mir die Sache in der Weise erleichtern könnte, dass ich die Energiewerte beim Maximaldruck statt beim Optimaldruck aufnähme. Die Gründe, warum ich dies nicht tue und mir die übrigens geringe Unbequemlichkeit zumute, den Optimaldruck auszuprobieren, um die höchsten erhältlichen Energiewerte zu erlangen, sind mehrfache. Der erste Grund liegt in folgendem: Wenn man nach dem Christenschen Verfahren die Manschette einfach auf Maximaldruck einstellt, das heisst so viel Luft in die Manschette einpumpt, bis der Puls an der Peripherie verschwindet, so kommt dies in der physiologischen Wirkung genau auf das Nämliche heraus, als ob man an der Peripherie eine Abschnürungsbinde angelegt hätte, wie ich dies bei meinem früheren Verfahren empfahl. Wie ich mitgeteilt habe, bin ich davon deswegen zurückgekommen, weil durch die Absperrung der peripheren Teile dabei leicht störende Herz- und Gefässreflexe zustande kommen, welche die zu bestimmenden Energiewerte in ganz unberechenbarer Weise beeinflussen. Dabei bekommen die Kranken oft auch lästige Schmerzen, besonders bei hohem Blutdruck. Es können auch Hautblutungen entstehen. Ich bin überzeugt, dass Herr Dr. Christen alle diese Nachteile selbst bemerkt haben würde, wenn er seine Methode mehr an der Hand praktischer



Versuche, als theoretisch auf dem Papier ausgearbeitet hätte. Die Aufnahme der Energiewerte bei Maximaldruck hat aber noch einen anderen Uebelstand, den Herr Christen ebenfalls erst dann bemerken wird, wenn er sein Verfahren aus der Theorie in die Praxis übertragen wird. Die Energiewerte fallen nämlich aus sehr leichtverständlichen Gründen bei Maximaldruck sehr niedrig aus. Sobald nämlich auf den Arterien von der Manschette aus der arterielle Maximaldruck lastet, so wird das Eindringen des Blutes unter die Manschette schon in hohem Grade erschwert. Die Definition des Maximaldruckes geht dahin, dass derselbe derjenige Druck ist, bei welchem die Arterie so weit komprimiert wird, dass die Energie der Pulswelle nicht mehr imstande ist, die Reibung an der komprimierten Arterienwand zu überwinden, so dass der Puls an der Peripherie für die Palpation oder den Sphygmographen verschwindet. Ich kann nun aus Erfahrung sagen, dass im Momente, wo der palpatorische Maximaldruck erreicht ist, auch in der Manschettenluft selbst, bzw. am Manometer die Pulsausschläge meist schon sehr klein werden. Es beruht ja auf dieser Erscheinung die sog. oszillatorische Messung des Maximaldruckes (v. Recklinghausen), bei welcher der Maximaldruck dahin verlegt wird, wo die Oszillationen des mit der Manschette verbundenen Manometers mehr oder weniger plötzlich bei steigendem Druck klein oder bei fallendem Druck gross werden. Dieser oszillatorische Maximaldruck ist allerdings gewöhnlich da, wo er sich überhaupt sicher bestimmen lässt, etwas höher als der palpatorisch bestimmte. Aber ich habe mich oft davon überzeugt, dass meist schon im Moment, wo der palpatorische Maximaldruck erreicht ist, auch in der Manschette die Ausschläge schon recht klein geworden sind[1]), weil es im Begriff des palpatorischen Maximaldruckes liegt, dass ein grosser Teil der Pulsenergie dabei durch Reflexion nach dem Herzen zurückgeworfen wird, ohne überhaupt unter die Manschette einzudringen. Bei dieser ungünstigen Energieübertragung, welche mit dem Vorhandensein des palpatorischen Maximaldruckes in der Manschette verbunden ist, wäre wohl Herr Dr. Christen nicht auf die Idee gekommen, die Pulsenergie gerade bei dem Maximaldruck zu messen, wenn nicht die starke Hebelvergrösserung seines Metallmanometers ihm dies ermöglicht hätte. Gerade durch diese Hebelvergrösserung kommen aber, wie ich gezeigt habe, Fehler in die Bestimmungen hinein und dabei ist es klar, dass diese Fehler um so schwerer ins Gewicht fallen, weil die zu messenden Grössen bei Anwendung des Maximaldruckes klein sind. Das Argument, dass es nicht darauf ankomme, bei welchem Manschettendruck man die Pulsenergie misst, vorausgesetzt, dass man immer unter gleichen Versuchs-

1) In welchem Grade dies der Fall ist, bzw. in welchem Masse sich der oszillatorische Maximaldruck dem palpatorischen nähert, ist ausser von der Grösse der Pulsenergie, namentlich von der Form der Pulswelle, speziell von der Zelerität oder Tardität derselben abhängig, besonders bei einem nicht trägheitsfreien Manometer.



bedingungen, das heisst bei einem immer gleich charakterisierten Druck (Minimal-, Maximal- oder Optimaldruck) misst, ist also durchaus nicht zutreffend. Es kommt dazu auch noch, dass bei dem von Herrn Dr. Christen gewählten palpatorischen Maximaldruck die Manschette ebenso wie es früher für das Manometer gezeigt wurde, gegenüber einem Pulsus celer und einem Pulsus tardus ganz verschiedene Bedingungen darbietet, weil von einem Pulsus celer infolge der Trägheit des Manometers durch den Widerstand der Manschette ein grösserer Teil der Energie herzwärts reflektiert wird, als von einem Pulsus tardus. Demgegenüber kommt meiner Methode, welche die Energiemessung bei Optimaldruck, das heisst bei demjenigen Druck, welcher die grösste Energieausbeute gewährt, vornimmt (was für jeden Fall ausprobiert wird), der grosse Vorteil zu, dass sich die Methode gerade hierdurch den einzelnen Fällen individualisierend anpasst und sowohl für einen Pulsus celer als für einen Pulsus tardus den grösstmöglichen Arbeitswert ergibt. Ich halte also die Idee, die Pulsenergie bei dem palpatorischen Maximaldruck messen zu wollen, für eine sehr unglückliche, wenn sie auch dem Leser der Christenschen Arbeit auf den ersten Anblick als eine Vereinfachung einleuchten mag.

Aus all dem geht hervor, dass die Einfachheit und die vermeintlichen Vorteile der Christenschen Methode, soweit ich sie bis jetzt besprochen habe, bei genauerem Zusehen eigentlich nur darauf beruhen, dass das Verfahren wichtige Kautelen, welche erforderlich sind, um Fehler zu vermeiden, vernachlässigt.

Wie verhält es sich nun mit dem weiteren vermeintlichen Vorzug, den Herr Dr. Christen als besonders wichtig betrachtet, dass man bei seiner Methode das Manschettenluftvolumen nicht zu kennen bzw. nicht zu messen brauche? Gegenüber dieser Ansicht möchte ich zunächst daran erinnern, dass die Christensche Methode eben doch eine Volummessung erfordert, nämlich die Messung des Volumens, um welches man den Spritzenstempel vorschieben muss, damit sich der Manometerzeiger um den Betrag des pulsatorischen Ausschlages vorwärts bewegt. Ich will es dahingestellt sein lassen, ob dies einfacher ist als die Messung des Manschettenluftvolumens, wie ich sie mittels einer einfachen und nie versagenden Vorrichtung vornehme. Ich will es vorläufig auch dahingestellt sein lassen, ob die Messung der minimalen pulsatorischen Volumina ebenso grosses Vertrauen verdient, wie die in meiner Methode vorkommende Messung des Gesamtvolumens der Manschettenluft. Denn ich werde diese letztere Frage nachher noch einer speziellen Prüfung unterziehen.

Ich muss nun aber, auch wenn man hiervon zunächst ganz absieht, darauf aufmerksam machen, dass die Christensche Methode auch in Betreff des Manschettenluftvolumens, wie in so vielen anderen Beziehungen, einer sie wesentlich komplizierenden Kautele bedarf, falls sie zuverlässige Resultate geben soll. Und diese Kautele besteht in nichts mehr und nichts weniger, als darin, dass, obschon das Manschettenluft-

volum in der Christenschen Ausrechnungsformel nicht vorkommt, trotzdem auch bei dem Christenschen Verfahren die Manschettenluft gemessen werden muss. Zur Begründung dieser Forderung erinnere ich an die Komplikation, die ich meiner eigenen Methode auferlegen musste, um richtige Resultate zu erhalten, und die darin bestand, dass ich mich nicht mit der Messung der Druckschwankung und des Manschettenluftvolumens begnügte, um nach der Formel $A = V . \triangle P$ die Arbeit zu berechnen, sondern dass ich zu dem gefundenen Manschettenluftvolumen noch einen weiteren Luftraum hinzuschaltete (Vergrösserung des Luftraumes auf 100, ja selbst auf 200 ccm), um eine Selbstabdrosselung der Pulswelle zu verhindern, welche immer dann zustande kommt, wenn das Luftvolumen zu gering ist. Ich verweise in dieser Beziehung auf meine beiden letzten Arbeiten und erinnere hier bloss daran, dass ich diese Selbstabdrosselung der Pulswelle dadurch bewiesen habe, dass erst bei einem gewissen, oft (je nach der Beschaffenheit des Pulses) recht erheblichen Luftvolumen, das zwischen 100 und 200 ccm schwankte, die Messungen der Energiewerte des Pulses ergaben, dass das Gesetz, auf welchem die ganze Arbeitsmessung beruht und welches lautet $A = V . \triangle P$, wirklich zutrifft. Dieser allerdings unbequemen Tatsache muss sich nun natürlich auch die Christensche Methode fügen. Denn — darüber täusche man sich nicht — die Christensche Methode der Energieauffangung ist genau dieselbe wie bei meinem Verfahren, und somit wird auch bei seiner Methode, falls das Luftvolumen der Manschette zu klein ist, Energieabdrosselung stattfinden und somit in diesem Fall der ohne weitere Lufteinschaltung erhaltene Energiewert unrichtig sein. Bei dem Christenschen Verfahren wird sich dies in ganz analoger Weise zeigen lassen wie bei dem meinigen, nämlich dadurch, dass man prüft, ob bei Einschaltung verschiedener Luftvolumina zwischen Manschette und Manometer die Energieberechnung nach der von Christen bevorzugten Formel $A = P . \triangle V$ übereinstimmende Werte ergibt. Hätte Christen auch in dieser Beziehung seine Methode wirklich praktisch kontrolliert und nicht bloss theoretisch mathematisch ausgearbeitet, so hätte er diese Fehlerquelle, die bei seiner Methode ebenso gut vermieden werden muss, wie bei der meinigen, erkannt und er wäre dabei zu dem Resultat gekommen, dass er auch bei seiner Methode nicht auf die Messung der Manschettenluft verzichten darf, trotzdem er dieser Volumgrösse nach seiner Formel zur Ausrechnung des Arbeitswertes nicht bedarf. Die Messung der Manschettenluft ist, um es noch einmal klar auszudrücken, zu dem Zwecke erforderlich, damit man ein zu kleines Luftvolumen so weit durch Einschaltung von weiterem Luftraum ergänzen kann, dass die erwähnte Selbstabdrosselung der Pulswelle nicht zustande kommt.

Der Umstand, dass der Verfasser diese Notwendigkeit nicht eingesehen hat, rührt davon her, dass er eben der Natur der Sache nach, da seine Methode nicht die Messung des Manschettenluftvolumens zur Be-



rechnung des Arbeitswertes erfordert, sondern nur die Messung der dem Druckausschlag des Manometers äquivalenten Volumenverkleinerung, keinen Anlass hatte, verschiedene Luftvolumina einzuschalten, wie ich es für die exakte Prüfung meiner Methode notwendig gefunden habe. Hätte er dies getan, dann wäre ihm sicher diese Fehlerquelle nicht entgangen. Um klar zu machen, worum es sich hier handelt, möge noch folgende Auseinandersetzung dienen. Falls die Christensche Methode an und für sich, d. h. so wie der Verfasser sie beschreibt, also ohne Einschaltung von supplementären Lufträumen, korrekte Resultate gibt, so muss, wenn man zur Kontrolle die Manschettenluft misst und dann bei gleichbleibender Manschettenapplikation sukzessive grössere Luftvolumina zwischen Manschette und Manometer einschaltet, verlangt werden, dass sich eine der Volumenvergrösserung genau proportionale Verkleinerung des Druckausschlags (Zeigerausschlags) des Manometerzeigers ergibt, und dass ausserdem bei jedem der gewählten Volumina der Spritzenstempel um genau dieselbe Grösse vorgeschoben werden muss, um diesen Druckausschlag zu reproduzieren. Es ergibt sich dies aus der Doppelformel 2.) S. 217. Denn der linksstehende Arbeitswert derselben zeigt, dass in dem nämlichen Masse, als das pulsierende Luftvolumen vergrössert wird, der Druckausschlag (Zeigerausschlag) sich verkleinern muss, wenn der Arbeitswert konstant bleiben soll und der rechtsstehende Arbeitsausdruck der nämlichen Doppelformel ergibt, dass bei gleichbleibendem Druck (Dr. Christen wählt ja zur Energieaufnahme den konstant bleibenden Maximaldruck) der Spritzenstempel ganz unabhängig vom pulsierenden Gesamtvolumen, das ja in diesem Ausdruck nicht vorkommt, gleich viel vorgeschoben werden muss (um $\triangle$ V), wenn der Arbeitswert gleichbleiben soll. Diese Postulate lassen sich auch ohne Benutzung der erwähnten Formel unter Zugrundelegung des Mariotteschen Gesetzes, aus welchem jene Doppelformel ja abgeleitet ist, klarmachen. Wenn nämlich das Volumen der pulsierenden Luft verdoppelt wird, so wird dadurch nach dem Mariotteschen Gesetz für einen gegebenen Puls der Druckausschlag für dieses Volumen bloss halb so gross. Gegenüber diesem verdoppelten Luftvolumen muss man aber, um diesen halbierten Druckzuwachs zu reproduzieren, doch durch das Vorschieben des Spritzenstempels das Luftvolumen wieder um die nämliche Grösse verkleinern, wie bei dem einfachen Luftvolumen, weil der Stempelschub gerade so gut wie der Puls gegenüber dem doppelt so grossen Luftvolumen nur den halben Druckwert hat wie gegenüber dem einfachen Luftvolumen.

Ein solches Stimmen der Resultate mit dem Mariotteschen Gesetz kann ja gewiss zufällig dann und wann bei dem Christenschen Verfahren ohne Lufteinschaltung vorkommen, wie es ja auch bei meinem Verfahren vorkommt, dass man ohne Lufteinschaltung richtige Werte erhält. Im allgemeinen aber ist darauf nicht mit Sicherheit zu rechnen, namentlich wenn man das von mir mit triftigen Gründen motivierte



Postulat der optimalen Manschettenapplikation erfüllt, d. h. wenn man die Manschettenhülle sehr eng appliziert, so dass die maximalen Energiewerte aus dem Pulse herausgeholt werden. In diesem Fall kann das Luftvolumen der Manschette so klein werden, dass man mit der erwähnten Selbstabdrosselung der Pulswelle rechnen muss. Es wird sich dies darin äussern, dass man, falls versuchsweise grössere Luftvolumina eingeschaltet werden, grössere Energiewerte erhält, weil der Manometerzeiger dann infolge der Elimination der Selbstabdrosselung relativ (natürlich nicht absolut) grössere Ausschläge macht[1]), so dass man den Spritzenstempel stärker vorschieben muss, um die Druckausschläge zu reproduzieren, als bei den kleineren Luftvolumina.

Aus alledem ergibt sich zur Genüge die Notwendigkeit, auch bei der Christenschen Methode das Luftvolumen der Manschette zu messen. Zur Ausführung der Arbeitsberechnung ist dies allerdings nicht erforderlich, darin hat Herr Christen Recht. Allein erforderlich ist es — dies hat Herr Christen übersehen — um Versuchsbedingungen zu schaffen, für welche überhaupt die Berechnung nach der Christenschen Formel ein richtiges d. h. ein solches Resultat ergibt, welches die einzelnen Fälle zu vergleichen gestattet. Dies ist natürlich nicht möglich, wenn trotz sonst gleicher Versuchsbedingungen von Fall zu Fall verschiedene, unbekannte Energiemengen an der Manschette durch Reflexion abgedrosselt werden. Diese Schaffung geeigneter Versuchsbedingungen durch Lufteinschaltungen hätte ähnlich wie bei meiner Methode in der Weise zu geschehen, dass man entweder die Arbeitsbestimmung bei sukzessive gesteigerten Luftmengen vornimmt und dabei bloss die Zahlen aus demjenigen Bereich des Versuches für die Berechnung der Arbeit verwendet, in welchem die Veränderung des Luftvolumens keinen Einfluss mehr auf die gefundenen Arbeitswerte hat, oder dass man an der Hand zahlreicher Erfahrungen auch für das Christensche Instrumentarium ein für alle Mal feststellt, auf welches Gesamtvolumen man das Manschettenluftvolumen ergänzen muss, um sicher zu sein, dass man stimmende, von Selbstabdrosselung nicht beeinflusste Resultate erhält. Bei meinem Instrumentarium ist dies, so viel ich bisher gesehen habe, bei einem Gesamtvolumen der Luft von 200 ccm der Fall. Diese Zahl gilt aber natürlich nicht für das Christensche Instrument.

Wenn man nun die Christensche Methode, wie ich es als unbedingt notwendig nachgewiesen habe, mit allen den Kautelen umgibt, welche ich für meine eigene Methode ausprobiert habe, so besteht dann allerdings der Unterschied zwischen den beiden Methoden hauptsächlich nur noch darin, dass Christen die Pulsationen seines Manometers durch Volumverkleinerung aicht, während ich sie direkt auf Druckwerte aiche. Durch dieses Verfahren der volumetrischen Aichung werden sich nun aber

1) Bzw. die Ausschläge nicht im umgekehrten Verhältnis zur Vermehrung des Luftvolumens, sondern nur in geringerem Masse verkleinert werden.



wahrscheinlich in der Praxis weitere Unzuträglichkeiten ergeben. Jeder, der längere Zeit mit pneumatischen Gummisystemen gearbeitet hat, weiss, wie ausserordentlich schwierig es heutzutage bei der bekannten industriellen Gummimisere, die wohl durch den Automobilismus verschuldet wird, geworden ist, tadellose und haltbare Gummiqualitäten im Handel zu erhalten, selbst wenn man bereit ist, das Material fast mit Gold aufzuwägen. Infolgedessen hat man immer mit der Schwierigkeit zu kämpfen, Gummiapparate, in welchen Luft unter höherem Druck steht, absolut dicht zu erhalten, selbst wenn es sich nicht um gröbere Defekte handelt. Der Gummi wird nach einiger Zeit stets etwas porös, selbst wenn er es nicht, wie leider häufig genug, von Anfang an ist. Bei meinem Verfahren hat dies relativ wenig zu sagen, indem man, falls der Druck allmählich sinkt, denselben stets mittelst des Gebläses wieder herstellen kann, worauf in der Gebrauchsanweisung, die ich in meiner letzten Arbeit für mein Instrument gegeben habe, wiederholt Rücksicht genommen worden ist. Auch wird durch minimale Luftentweichungen der Druck nur langsam beeinflusst. Erheblich grössere Schwierigkeiten machen solche Luftentweichungen, wenn man nach dem Christenschen Verfahren die pulsatorischen Druckausschläge mittelst Volumverkleinerung, das heisst durch Vorschieben eines Spritzenstempels aichen will. Die Volumina, um welche man dabei den Spritzenstempel vorschieben muss, sind sehr klein, wie ich sowohl aus der Berechnung nach dem Mariotteschen Gesetz als durch direkte Versuche weiss[1]). Gegenüber den kleinen Volumina, um welche es sich hier handelt, spielen die geringsten Undichtigkeiten des pneumatischen Systemes eine sehr grosse Rolle, indem unter dem hohen Druck (besonders da Christen die Messungen bei Maximaldruck vornimmt) merkliche Volumina Luft in kürzester Zeit während des Vorschiebens des Stempels entweichen können, so dass man unter Umständen aus diesem Grund den Spritzenstempel bei der Christenschen Methode mehr vorschiebt als es dem Energiewert des Pulses entspricht. Dann werden die berechneten Arbeitswerte in entsprechendem Masse fehlerhaft. Dabei bemerkt man solche Fehler bei der Untersuchung selbst nicht immer sofort. Auch die leichteste Undichtigkeit der Spritze selbst muss ähnliche Fehler bedingen, die man ebenfalls nicht immer sofort bemerkt. Ich gebe zu, dass in dieser Beziehung auch die von mir in meinen letzten beiden Arbeiten angegebene Methode der Messung des Pulsvolumens besonderer Kautelen bedarf. Es gibt zwar Mittel, um solche Undichtigkeiten zu erkennen, aber es ist bei der Christenschen Methode schwieriger als bei der meinigen, trotz des Bestehens von Undichtigkeiten, richtige Werte zu erhalten.

Es geht aus dieser Darstellung hervor, dass trotz ihrer rein theoretisch richtigen Grundlage die Christensche Methode in der einfachen und „eleganten“ Form, in welcher sie uns der Verfasser bringt, nicht brauchbar ist, dass

1) Man vergleiche hierüber den Abschnitt über die Bestimmung des Pulsvolumens in meiner zweiten Arbeit.



sie vielmehr, um korrekte Resultate zu geben, mit all denjenigen Vorsichtsmassregeln umgeben werden muss, welche auch bei meiner Methode erforderlich sind. Keine einzige der Forderungen, welche ich für meine eigene Methode aufgestellt habe, darf der Christenschen Methode erspart bleiben, wenn sie brauchbar werden soll. Es beruht dies darauf, dass ja das ganze Verfahren auf genau der nämlichen Art der Energieauffangung beruht, wie das meinige. Die Verschiedenheit des Aichungsverfahrens bzw. die Umkehrung der Formel ändert daran nichts und infolge dessen muss, wie ich gezeigt habe, bei dem Christenschen Verfahren sogar die Manschettenluft gemessen werden, obschon sie in der Christenschen Formel nicht vorkommt. Durch diese Kautelen büsst nun aber das Christensche Verfahren die „Eleganz und Einfachheit", die Christen als besondere Vorzüge gegenüber meiner Methode hinstellt, ein, und es unterscheidet sich dann von meiner Methode hauptsächlich nur noch durch den Umstand, dass Christen die Druckausschläge des Manometers mittelst eines Volumwertes aicht, ein Verfahren, über dessen Zweckmässigkeit man nach dem Gesagten sehr zweifelhaft sein kann. Es zeigt sich eben bei der Christenschen Methode so gut wie bei meiner eigenen, dass eine Methode, die im Prinzip und rein theoretisch einfach und elegant ist, doch in der Praxis eine Menge von Kautelen erfordert, welche die Eleganz und Einfachheit natürlich sofort beeinträchtigen. Doch müssen wir dies in den Naturwissenschaften ja eben in den Kauf nehmen, da es, wie gerade die neuere Naturwissenschaft immer wieder lehrt, kein einziges Naturgesetz gibt, welches für seine Gültigkeit nicht an bestimmte Bedingungen und Grenzen gebunden wäre. „Eng ist die Welt und das Gehirn ist weit. Leicht beieinander wohnen die Gedanken, doch hart im Raume stossen sich die Sachen"[1]. Wir müssen uns mit dieser Tatsache abfinden. Bei einer wissenschaftlichen Methode ist nicht die Eleganz, sondern die Richtigkeit die Hauptsache. Welche Methode sich nun in der Praxis besser bewähren wird, die Christensche mit den von mir postulierten Verbesserungen und Komplikationen oder die meinige in ihrer jetzigen Form, das kann nicht a priori entschieden werden, sondern darüber wird die praktische Erfahrung entscheiden. Es soll mich nur freuen, wenn auch Dr. Christen seine Methode zu einem praktisch brauchbaren Verfahren ausbildet, um damit dem von mir inaugurierten Prinzip der energetischen Pulsuntersuchung für die klinische Medizin zum Durchbruch zu verhelfen.

Ich möchte die Gelegenheit benutzen, um hier zu erwähnen, dass ich mit der Einrichtung des Indexmanometers für zwei neue Verwendungen, deren Ausbildung ich mir wahren möchte, beschäftigt bin, nämlich für die Zwecke der Photosphygmographie und der Sphygmomanometrie. Denn auch die Technik der letzteren Untersuchungsmethode bedarf, wie ich zeigen werde, sehr der Verbesserung.

1) Wallenstein in Schillers Wallensteins Tod II, 2.



XII.

Aus der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Wiesbaden.
(Prof. Dr. Weintraud.)

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Saponins auf die hämatopoëtischen Organe.

Von

Dr. **S. Isaac** und Dr. **K. Möckel.**

(Hierzu Tafel V.)

I.

Die Analyse der Wirkung der sogenannten Blutgifte hat — soweit rein morphologische Verhältnisse in Frage kommen — mit zwei Hauptangriffspunkten der Gifte zu rechnen: einem peripheren und einem zentralen. In dem einen Falle handelt es sich darum, dass die im zirkulierenden Blute befindlichen Elemente von den Noxen getroffen werden, in dem anderen, dass die Hauptblutbildungsstätte des postfötalen Lebens: das Knochenmark, der Giftwirkung ausgesetzt ist. Eine allzuscharfe Trennung dieser beiden Wirkungsmöglichkeiten dürfte jedoch nicht in jedem Falle angängig sein, vielmehr öfters auch eine kombinierte Einwirkung anzunehmen sein. Das beweist aber immer noch nicht, dass neben den Blutkörperchen der Zirkulation auch das Mark primär geschädigt sein muss, denn experimentelle Untersuchungen[1]) der neueren Zeit haben gelehrt, dass der anämische Zustand an sich schon in ganz unspezifischer Weise das Knochenmark beeinflussen und beispielsweise zu lymphoider Umwandlung und Atrophie desselben führen kann. In anderer Richtung ist aber die Entscheidung, inwieweit die bei Verabfolgung von Giften resultierende Anämie durch gleichzeitige primäre Störungen der Knochenmarksfunktion zustande kommt, noch deshalb erschwert, weil keineswegs Uebereinstimmung herrscht, ob gewisse Phänomene, z. B. die Megaloblastenbildung als Ausdruck einer toxisch aberrierten Blutbildung oder des Regenerationsbestrebens des Organismus anzusehen sind.

1) Vergl. Blumenthal und Morawitz, Experimentelle Untersuchungen über posthäm. Anämien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anämie. Archiv f. klin. Med. 92.



Bei der grossen Mehrzahl der als Blutgifte bekannten und in mannigfacher Hinsicht studierten Stoffe (Pyrogallol, Pyrodin, Toluylendiamin etc.) kann es keinem Zweifel unterliegen, dass sie in erster Linie durch vermehrte Zerstörung der Erythrozyten anämisierend wirken. Da die meisten der hier in Betracht kommenden Substanzen aber an sich keine Hämolytika sind, oder wenn sie doch blutkörperchenlösende Eigenschaften in vitro entfalten, stets nur in solcher Menge appliziert werden können, dass eine hämolytische Wirkung ausgeschlossen ist, so neigt man jetzt vielfach der Ansicht zu, dass sie nur eine Schädigung der Blutelemente bedingen, die einen verfrühten und vermehrten Zerfall in den blutzerstörenden Organen, in Leber und Milz, zur Folge hat (plasmotropische Wirkung, Grawitz). Von einzelnen Autoren wird sogar auf Grund der neueren Anschauungen von der Bedeutung der Lipoide für die Pathogenese der perniziösen Anämie den Blutgiften eine direkte Einwirkung auf die Erythrozyten abgesprochen. Joannovics und Pick[1]) konnten für ein solches Gift, das Toluylendiamin, feststellen, dass unter seinem Einflusse die schon normalerweise vorhandene, hauptsächlich aus Oelsäure bestehende hämolytische Substanz der Leber sich in ausserordentlicher Weise vermehrt. Wie weit derartigen Hämolysinen bei den in Rede stehenden Vorgängen eine Hauptrolle zukommt, ist noch unentschieden. So viel zeigt aber die bei den chronischen Blutgiftanämien fast stets eintretende relative Giftfestigkeit durch Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen, dass diese Elemente selbst in weitgehendem Masse mit der Giftwirkung in Beziehung zu setzen sind.

Die am Knochenmark der mit Blutgiften behandelten Tiere festgestellten Veränderungen tragen als Folgeerscheinung des vermehrten Blutunterganges einen proliferierenden Charakter: es findet sich eine Vermehrung der Normoblasten und ungranulierten Markzellen, während die Zahl der Granulozyten sich etwas vermindert. Weiterhin kann bei lange dauernden Vergiftungen eine wohl als Erschöpfungssymptom anzusprechende Rarefizierung der zelligen Bestandteile des Markes eintreten, die nicht unähnlich der ist, wie sie auch bei chronischen Aderlassanämien gefunden wird.

Im allgemeinen aber gehen die Knochenmarksveränderungen nicht über das hinaus, was in den Rahmen einfacher regeneratorischer Erscheinungen gehört. Kommt es auch bei besonders schweren Intoxikationen gelegentlich zu degenerativen Prozessen im Marke, die bereits den Stempel direkter toxischer Beeinflussung desselben tragen, so zwingt doch nichts zur Annahme, dass die bisher in den Kreis der Betrachtung gezogenen Gifte eine besondere Affinität zum Knochenmark besitzen. Wenn es auch öfters im Experimente gelingt, bei geeigneter Dosierung anämische

1) Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. VII. S. 185.



Zustände zu erzeugen, die nicht nur in quantitativer Hinsicht, sondern auch, was den qualitativen Blutbefund betrifft — Megaloblastose, relative Lymphozytose —, den essentiellen perniziösen Anämien der menschlichen Pathologie sich an die Seite stellen lassen, darf daraus für die Pathogenese der Biermerschen Erkrankung noch nicht der Schluss gezogen werden, dass auch hier die Schädigung der zirkulierenden Blutelemente alles, die des Knochenmarkes nichts bedeute. Bekanntlich stehen sich in diesem Punkte noch immer die beiden Meinungen derer gegenüber, welche in den Markveränderungen nur den Ausdruck der aufs höchste gesteigerten reparatorischen Bestrebungen sehen, und derjenigen, die mit Ehrlich in primär myelopathischen Störungen das Wesen dieser Krankheit erblicken. Gegen eine teleologische Auffassung der Markveränderungen spricht die Erfahrungstatsache, dass trotz starker Hypertrophie des Markes eine Kompensation im eigentlichen Sinne nicht erzielt wird, ja geradezu im Gegensatz zu den experimentellen Anämien trotz des Zellreichtums ein „Torpor" des Markes besteht, der in der meist vorhandenen Leukopenie ebenfalls zum Ausdruck kommt.

Ebenso ist es fraglich, wie weit die bei der perniziösen Anämie (Meyer und Heineke), sowie den experimentellen Giftanämien (v. Domarus, Itami u. a.) beobachteten Blutbildungsherde in Milz und Leber als Ausgleichsvorrichtungen aufzufassen sind. Wenigstens scheint das Wiedererwachen dieser extramedullären Blutbildung nicht in einer direkten Abhängigkeitsbeziehung zum funktionellen Zustande des Knochenmarkes zu stehen, vielmehr vor allem an das Vorhandensein bestimmter Reize gebunden zu sein. So hat Itami[1]) bei Aderlassanämien eine myeloide Umwandlung der Leber und Milz vermisst, konnte sie aber erzielen, wenn er zugleich lackfarbenes Blut den Tieren einspritzte. Demnach dürften z. B. aus den in grösserer Menge zerfallenden roten Blutkörperchen Substanzen in Freiheit gesetzt werden, denen eine anregende Wirkung auf die Erythro- und Leukopoëse an solchen Stellen zukommt, die im postfötalen Leben diese Funktion nicht mehr haben.

Die Auffassung, dass die so gebildeten myeloischen Formationen in den Organen dort tatsächlich autochthon entstanden sind, wird jetzt fast allgemein geteilt. Einen abweichenden Standpunkt nimmt hauptsächlich K. Ziegler ein. Er glaubt nämlich, dass die myeloiden Herde durch Einschleppung von Knochenmarkszellen zustande kämen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit[2]) sucht er diese Anschauung auch für die perniziöse Anämie zu stützen. Dabei sieht er die Grundbedingung für die Ansiedlungmöglichkeit von Markzellen in Milz und Leber in einer durch die Anämie verursachten Schädigung dieser Organe, wodurch die normalen Hindernisse für Kolonisation und Wucherung fremder Zellen ausgeschaltet würden.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 60. S. 77.
2) Arch. f. klin. Med. 99. S. 431.



Sternberg[1]) suchte die Frage sowohl der Genese als der Bedeutung der Blutbildungsherde für den Organismus durch experimentelle Untersuchungen näher zu kommen. Aus der von ihm gefundenen, auch schon von anderen Autoren erwähnten Tatsache, dass entmilzte Tiere die Einwirkung von Blutgiften nicht schlechter vertragen als normale, zieht er den Schluss, dass in der Milz eine kompensatorische, praktisch bedeutsame Blutbildung nicht stattfinden könne. Den von ihm beabsichtigten Versuch, festzustellen, ob auch bei gleichzeitiger Ausschaltung des Knochenmarkes noch das Auftreten von myeloischen Herden in Milz und Leber zu erzielen wäre, konnte er nicht ausführen, da die Mittel fehlten, in so elektiver Weise das Mark ausser Tätigkeit zu setzen.

Es bleiben also trotz der Förderung, welche die Erkenntnis der anämischen Zustände durch das Studium der Blutgiftanämien erfahren hat, noch manche der Aufklärung bedürftige Punkte, und gerade mit Rücksicht auf die zuletzt erwähnten Fragen ist es von Bedeutung, die Veränderungen des Blutes und des hämatopoëtischen Apparates im weiteren Sinne nach Anwendung solcher Gifte kennen zu lernen, deren Hauptwirkungen sich weniger am zirkulierenden Blute abspielen, sich dagegen in intensiver toxischer Beeinflussung des Knochenmarkes dokumentieren. Die Zahl solcher Mittel ist, wenn wir von der Röntgenwirkung und der Hervorrufung osteomyelitischer Prozesse absehen, eine sehr geringe. Vor allem kommt eine derartige speziellere Wirkung dem Arsen zu. Die umfassenden Untersuchungen Bettmanns[2]) am Kaninchen hatten diesen zur Annahme einer spezifischen Giftwirkung des Arsens aufs Knochenmark geführt, die sich in progressiven, bei Anwendung grösserer Dosen aber in schweren degenerativen Veränderungen kund gibt. Solche hat auch F. Müller[3]) bei rizinvergifteten Tieren festgestellt. Vielfach sind auch Versuche mit Bakterientoxinen angestellt worden, und in dieser Hinsicht ist der Befund Hirschfelds[4]) bemerkenswert, der durch Typhustoxin beim Kaninchen eine totale Knochenmarksatrophie erzeugen konnte, allerdings in nicht konstanter Weise, was wohl in schwer zu definierenden Schwankungen der Zusammensetzung solch komplexer Gifte begründet sein mag.

Wir selbst[5]) haben auf dem diesjährigen Kongress für innere Medizin über experimentelle Anämien kurz berichtet, die wir durch Saponin-

1) Exp. Unters. über die Entstehung der myeloiden Metaplasie. Zieglers Beitr. 46. S. 586.

2) Einfluss des Arseniks auf Blut und Knochenmark des Kaninchens. Zieglers Beiträge. 23. S. 377.

3) Ueber einige pathologisch-anatomische Befunde bei der Rizinvergiftung. Zieglers Beiträge. 27. S. 331.

4) Arch. f. klin. Med. 92. S. 482.

5) Isaac u. Möckel, Exp. schwere Anämie durch Saponinsubstanzen. Kongressverh. 1910. S. 471.



substanzen hervorgerufen und ebenfalls auf eine primäre Schädigung des Knochenmarkes zurückgeführt hatten. Die Versuche, die uns zu diesem Ergebnis geführt, sollen in vorliegender Arbeit ausführlicher mitgeteilt werden.

II.

Zu den Versuchen, die, soweit sie Gegenstand vorliegender Arbeit, am Kaninchen gemacht sind, haben wir das aus der Quillajarinde stammende Sapotoxin (Merck) verwandt. Zwischen diesem und einzelnen anderen im Handel vorkommenden Saponinen scheinen bezüglich der hier in Frage kommenden Wirkung keine wesentliche Differenzen zu bestehen. Die angewandten Dosen betrugen pro Kilogramm Tier 0,3—1,0 mg. Es sind das Gaben, die bei weitem nicht ausreichen, um im Körper selbst irgend welche Hämolyse hervorzurufen. Aus den Versuchen Koberts[1]) und seiner Schüler geht hervor, dass auch bei intravenöser Injektion eben letaler Mengen die Mehrzahl der Saponinsubstanzen (Sapotoxine der Quillajarinde, der Kornrade, der Seifenwurzel, die Quillajasäure, Melanthinsäure usw.) keine Hämoglobinurie oder Methämoglobinurie verursachen. Wir haben uns in einem eigenen Versuche davon überzeugt, dass ungefähr das 100fache der von uns im allgemeinen benutzten Dosen nötig ist, um eine Hämolyse im Körper zu erzeugen. Daher ist auch, wie Kobert ausdrücklich hervorhebt, die Todesursache der Tiere bei Verwendung letaler Saponinmengen nicht durch Blutveränderungen bedingt, sondern durch Schädigung des der Saponinwirkung gegenüber offenbar viel empfindlicheren Zentralnervensystems. Wie sich das Blut aber bei chronischer Vergiftung verhält, darüber ist noch nichts bekannt, ebenso wenig wie wir über die allgemeine Toxikologie der chronischen Saponinwirkung näher unterrichtet sind. Eine Hauptschwierigkeit für die Unterhaltung einer solchen liegt darin, dass man bei den sich über viele Wochen erstreckenden Versuchen gezwungen ist, das Gift intravenös zu applizieren. Das ist nötig, weil die subkutane Injektion des Saponins zu Eiterungen führt und seine langsame Resorption vom Unterhautzellgewebe eine spezifische Wirkung nicht zustande kommen lässt. Bei den intravenösen Injektionen am Ohr kommt es bald zu Schwellungen und Entzündungsvorgängen an demselben, so dass eine erfolgreiche Fortsetzung der Injektion nur bei grosser Uebung möglich ist. Aus diesem Grunde ist man auch gezwungen, zur Blutuntersuchung die Blutstropfen nicht dem Ohre, sondern kleineren Venen der Bauch- und Rückenhaut zu entnehmen.

Die Blutpräparate und Ausstriche wurden nach der von Pappenheim angegebenen panoptischen Methode gefärbt. Die meist lebenswarmen Organe wurden in Müller-Formol oder Zenker-Hellyscher Flüssigkeit fixiert und in Paraffin eingebettet. Schnittfärbung nach van Gieson,

1) Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart. Enke. 1904.



sowie mit Giemsa-, May-Grünwald- und Triazidlösung; Entwässerung durch Azeton nach Schridde. Bemerkenswert ist, dass die Präparate die letztgenannten Farbstoffe sehr leicht annahmen, so dass schnell eine Ueberfärbung eintrat. Es genügt daher meist die Hälfte oder noch weniger der üblichen Färbungsdauer. Vielleicht hängt diese Erscheinung mit eigentümlichen Gerinnungserscheinungen im Protoplasma zusammen, die wir öfter beobachteten. Inwieweit die von Kobert festgestellte Fähigkeit der Saponinlösungen, Farbstoffe aus ihren Lösungen anzuziehen und aufzuspeichern, auch in der Gewebsfärbung zum Ausdruck kommt, müsste noch untersucht werden.

Versuch I.

Kaninchen XVIII. Gewicht 4000 g.

18. 3. Erhält von heute ab täglich 3 mg Sapotoxin intravenös.

24. 3. Gewicht 3100.

25. 3. Hämoglobin 25 pCt., Erythrozyten: 1680000, Leukozyten 1200. Einzelne polychromatische Normoblasten; zahlreiche Makrozyten. Die Leukozyten werden hauptsächlich durch kleine Lymphozyten repräsentiert. Das Tier ist hinfällig und wird deshalb getötet.

Das Knochenmark ist dunkelrot; die Milz stark vergrössert. Leber gross und verfettet. Fettpolster gut erhalten.

Histologischer Befund: Das Knochenmark weist schon bei schwacher Vergrösserung ein von normalen Verhältnissen stark abweichendes Verhalten auf. Im Gegensatz zum lockeren Aufbau des Normalmarkes grenzen sich die Parenchymanteile des Markes als ganz zusammenhängende breite Zellverbände von den verschmälerten Fettlücken scharf ab. Von vornherein fällt bei Azur II-Eosinfärbung der rote Unterton des Ganzen auf, von dem die blauen Zellkerne sich deutlich abheben. Betrachtet man bei Oelimmersion die Zellkomplexe, so erhält man an den am wenigsten veränderten Stellen einen fast tumorösen Eindruck: Zelle liegt dicht an Zelle. Es handelt sich dabei meist um grosse runde Zellen mit grossen runden oder gebuchteten Kernen und breitem Protoplasma; zahlreiche Zellen haben 2 Kerne; zwischen diesen Zellen finden sich kleinere mehr lymphozytenähnliche Zellen sowie Erythroblasten. Die Kerne der meisten zuerst erwähnten Zellen zeigen die verschiedensten Formen der Kerndegeneration: Kernwandhyperchromatosen, Zerfall der Kernwand in einzelne runde Partikel oder halbmondförmige Gebilde. Es finden sich alle Uebergänge bis zu solchen Zellen, die nur noch einzelne Chromatinstäubchen enthalten und solchen, die sich als ganz kernfreie runde Scheiben präsentieren. Sehr viele Kerne sind auch pyknotisch. An anderen Stellen, an denen der Kernuntergang weitere Fortschritte gemacht hat, sieht man eine einfache strukturlose rot gefärbte Masse mit mehr oder weniger destruierten Kernen, in der Zellgrenzen nur mit Mühe oder gar nicht mehr unterschieden werden können. An wieder anderen Stellen sind Kerne überhaupt nicht mehr zu erkennen, und man hat nur mehr eine nekrotische Masse vor sich, in der sich kleine Lücken auszubilden beginnen. In den noch einigermassen erhaltenen Zellen sind nirgends Granulationen zu sehen, auch ihr Protoplasma ist diffus rot gefärbt. Zu erwähnen sind schliesslich noch grössere und kleinere Haufen kleiner Zellen mit meist pyknotischen Kernen, die durch Vergleich mit den Ausstrichen, welche bei dem allgemeinen Zellzerfall jedoch keine ganz klaren Bilder geben, als Erythroblasten zu agnoszieren sind. Auch in den Ausstrichen werden keine granulierten Zellen gefunden. Riesenzellen sind in ziemlich beträchtlicher Menge vorhanden; ihre Kerne sind meist zu grossen, stark gefärbten Chromatinkugeln zusammengeflossen.



Milz: Der Aufbau ist ganz verwischt. Geringe Follikelreste. Die Pulpa besteht neben kleinen Lymphozyten hauptsächlich aus roten Blutkörperchen und zahlreichen grossen einkernigen Zellen mit rundem oder gebuchtetem Kern und stark basophilem Protoplasma. Es finden sich nur sehr wenig Erythroblasten und Myelozyten; keine Riesenzellen.

Leber: Die Leberzellen sind eigentümlich gequollen, teilweise verfettet. Stellenweise kleine Nekrosen. In Ausbuchtungen der Kapillaren finden sich ganze Herde (oft 12—15) der auch in der Milzpulpa vorhandenen ungranulierten, lymphoiden Zellen.

Versuch II.

Kaninchen XX. Gewicht 4200 g; erhält vom 4. 4. an täglich 3 mg Sapotoxin intravenös.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt.	Myelozyt.	Bemerkungen
4. 4.	65	5 240 000	4100	—	—	—	—	—
11. 4.	—	—	—	—	—	—	—	Von heute ab 5 mg Sapotoxin pro die.
15. 4.	—	—	—	—	—	—	—	Keine Injektion.
16. 4.	33	1 920 000	7100	52,5	35,5	12,0	—	Starke Megalozytose u. Poikilozytose. Vereinzelte Normoblasten.

Das Tier wird am 16. 4. getötet, da es einen schwer kranken Eindruck macht. Beim Eröffnen der Bauchhöhle findet sich eine beträchtliche Menge serösen Aszites. Die Milz ist sehr stark vergrössert, ziemlich derb, tief dunkelbraunrot. Follikel und Trabekel treten nicht hervor. Die Leber ist gross; die peripheren Teile der Azini sind dunkel. Das Knochenmark ist zerfliesslich, tief rot.

Die Knochenmarkschnitte ergeben, dass das Mark bereits stark zerstört ist. Einzelne Partien sind ganz verödet: Man sieht einfach ein Maschenwerk ohne zellige Elemente. An anderen Stellen finden sich Hämorrhagien. Die grösseren Gefässe sind voll von Erythrozyten. Die bei schwacher Vergrösserung noch anscheinend gut erhaltenen zellreicheren Partien bieten jedoch bei Immersionsbetrachtung ein Bild vorgeschrittenen Zerfalles. Bezüglich der einzelnen Zellen ist im Allgemeinen dasselbe wie in den beiden vorhergehenden Versuchen zu sagen; stärker als in diesen tritt hier die Kernpyknose in den Vordergrund; viele Kerne stellen strukturlose, tief gefärbte Schollen, oft mit sternförmigen Ausläufern dar.

Milz: Fast alle Zellen der Milzausstriche sind grosse Myelozyten und Erythroblasten sowohl Megalo- wie Normoblasten. Ausser spärlich ungranulierten Zellen sind fast keine anderen Elemente vorhanden. Dementsprechend auch in den Schnitten ein Bild totaler myeloider Umwandlung, so dass man Ausschnitte einer leukämischen Milz vor sich zu haben glaubt.

Leber: Geringe Vermehrung des Bindegewebes; an zahlreichen Stellen Myelozytenanhäufungen in den Kapillaren.

Versuch III.

Kaninchen XXXI. 4 Monate alt. Gewicht 1200 g. Erhält am 7., 8., 11., 12. 7. je 5 mg Sapotoxin intravenös; es wird am 13. 7. tot aufgefunden. Leider wurden keine Blutpräparate angefertigt.

Die Milz ist stark vergrössert; die Leber sehr gross, dunkelrot; azinöse Zeichnung deutlich. Das Knochenmark ist fettig, mit einzelnen roten Stellen. Die übrigen Organe ohne Befund.

Die Schnittpräparate des Knochenmarkes ergeben im Ganzen ein zellarmes Mark. Das bindegewebige Gerüst tritt überall sehr deutlich hervor. Stellenweise sind die



verbreiterten Markräume von Zellen ganz entblösst und stellen nur ein feines Maschenwerk dar. Auf grosse Strecken hin sind die Markräume mit kernlosen roten Blutkörperchen so stark überschwemmt, dass der wabige Aufbau verloren geht (Knochenmarkshämorrhagie). Die noch vorhandenen Zellen weisen die Erscheinungen sehr weit fortgeschrittenen Zerfalles auf, wie sie schon beim Tiere XVIII beschrieben sind. Riesenzellen sind in relativ grosser Zahl vorhanden. Eine Auszählung der Knochenmarksausstriche ergibt folgende Verteilung der einzelnen Markzellen: Megaloblasten 14 pCt., Normoblasten 7 pCt., ungranulierte Zellen 22 pCt., freie grosse Kerne (wohl von ungranulierten Zellen stammend) 45 pCt, Myelozyten 11 pCt. Die Megaloblasten sind ebenso wie der grösste Teil der Normoblasten polychromatisch. Die zahlreichen roten Blutkörperchen sind alle sehr hämoglobinreich.

In den Milzausstrichen finden sich meist grosse ungranulierte Zellen, wenig Lymphozyten, zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen.

Die Leberkapillaren sind wieder ganz von einkernigen Zellen ausgefüllt, unter denen sich viele Myelozyten befinden.

Versuch IV.

Kaninchen XII. 2880 erhält vom 13. 11. 09 täglich 3 mg Saponin intravenös.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Bemerkungen
22. 11. 09	30	1 576 000	Starke Poikilozytose und Polychromasie. Zahlreiche Normo- und Megaloblasten.
2. 12.	25	—	Zählung der Blutkörperchen unmöglich, weil beim Aufsaugen des Blutes immer wieder Gerinnung eintritt. Es wird mit den Injektionen bis zum 20. 2. ausgesetzt.
15. 12.	56	5 952 000	Deutliche Anämie mit kernhaltigen Roten.
20. 2. 10	—	—	Gewicht 3080 g: täglich 4 mg Sapotoxin intravenös.
5. 3.	18	2 000 000	Poikilozytose. Zahlreiche Makrozyten; vereinzelte Kernhaltige.

Das Tier wird am 5. 3. durch Verbluten getötet. Das Blut gerinnt schwer; viel Fibrin. Milz etwas vergrössert. Knochenmark füllt die Markhöhle nicht ganz aus; sieht gelblich aus, mit vereinzelten dunklen Stellen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab: Leber stark verfettet und mit zahlreichen Nekrosen. In den Kapillaren finden sich grosse ungranulierte Zellen mit rundem oder gebuchtetem Kern sowie vereinzelt Riesenzellen. Im peritonealen Gewebe stellenweise Anhäufungen grosser runder Zellen mit hellem Bläschenkern.

Die Milz bietet ein eigenartiges Bild: Sie ist sehr zellarm und besteht nur aus einem bindegewebigen Retikulum, das kleine runde, oft mit geronnenen Massen erfüllte Hohlräume umschliesst; in den Maschen des Retikulums liegen immer nur wenige grosse ungranulierte Zellen. Follikel sind nicht mehr zu erkennen.

Das Knochenmark bietet an den einzelnen Stellen ein wechselndes Bild: Partien, die einfach ganz nekrotisch sind, andere, die völlig fibrös sind. Im Gegensatz zu diesen zerstörten Partien stehen andere Stellen, an denen sich auf grosse Strecken hin eine solide, fast leukämisch zu nennende Zellwucherung etabliert hat, welche zur Verdrängung der Fettlücken geführt hat und das Mark an den betreffenden Stellen ganz ausfüllt. Die diese hyperplastischen Herde zusammensetzenden Zellen sind verschiedener Art: Hauptsächlich grosse Zellen mit Bucht- oder Bläschenkern, oft auch mit Mitosen und zwei Kernen. Ganz vereinzelte Myelozyten, zahlreiche Erythroblasten.



Versuch V.

Kaninchen XV. 3040 g Gewicht.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt.	Myelozyten pCt.	Bemerkungen
6. 3.	64	6 320 000	—	—	—	—	—	Aderlass von 50 ccm Blut.
12. 3.	50	4 520 000	—	—	—	—	—	2 mg Sapotoxin pro die intrav.
23. 3.	30	2 600 000	8 000	11,0	50,0	35,3	2,6	do.
30. 3.	53	4 680 000	13 800	22,0	58,0	19,0	1,0	do.
10. 4.	50	4 160 000	3 400	—	—	—	—	3 mg Sapotoxin pro die.
15. 4.	—	—	—	—	—	—	—	Tot aufgefund.

Auf einzelne Besonderheiten im Blutbild sei noch besonders hingewiesen. Bei der Blutuntersuchung am 23. 3. fand ich eine hochgradige Anisozytose; zahlreiche Makro- und Mikrozyten; Poikilozytose; gute Färbbarkeit der Erythrozyten; zahlreiche polychromatische Erythrozyten. Auffallend viel kernhaltige rote Blutkörperchen: Auf 232 weisse kamen 30 Megaloblasten und 17 Normoblasten; beide waren meist polychromatophil. Zieht man noch die Verteilung der Leukozytenarten hinzu sowie die schlechte Granulabildung der Polynukleären, so bot sich hier ein Blutbild mit allen Charakteren der menschlichen perniziösen Anämie. Am 30. 3. fanden sich nur wenige Megaloblasten, dagegen zahlreiche Normoblasten.

Die Sektion des Tieres ergab: Leber sehr gross, verfettet; Milz gross, weich, tief dunkelrot. Das Knochenmark des einen Femur scheint ganz verfettet, während das des anderen zahlreiche rote Stellen aufweist.

Die Knochenmarksausstriche sind sehr zellreich; enthalten hauptsächlich grosse und kleinere ungranulierte Zellen, sowie zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen; nur ganz spärliche granulierte Zellen.

Die übrigen Präparate sind leider durch ein Versehen verloren gegangen und konnten nicht untersucht werden.

Versuch VI.

Kaninchen XIX.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt.	Myelozyten pCt.
24. 3.	68	5 600 000	10 400	—	—	—	—
4. 4.	42	2 800 000	6 800	5,3	58,0	15,5	20,9

Das Tier wird am 4. 4. getötet, da in den letzten Tagen ein eitriger Ausfluss aus Ohren und Nase festgestellt wurde. Bei der Sektion fanden sich die Organe ohne wesentliche Veränderungen. Die Milz war gross, das Knochenmark rot.

Bezüglich des am letzten Tage erhobenen qualitativen Blutbefundes sei folgendes hervorgehoben: Es bestand ausgesprochene Megalozytose; zahlreiche Megalozyten waren ganz polychromatisch. Megaloblasten wurden nur in geringer Zahl gefunden, dagegen war die Zahl der — meist polychromatischen — Normoblasten eine sehr hohe: 4000 im Kubikmillimeter. Auffallend gross war weiterhin unter den Leukozyten der Prozentsatz der Myelozyten: Es handelte sich hier hauptsächlich um grosse Exemplare mit mehr oder wenigergebuchtetem Kern und groben, violetten Granulis. Eosinophile Myelo-



zyten waren nur vereinzelt anzutreffen. Relativ häufig waren Myelozyten mit 2 Kernen und rötlich-violetter Granulation im noch stark basophilen Protoplasma. Die als Lymphoidzellen bezeichneten grossen mononukleären ungranulierten Zellen hatten meist ein schmales tief blaues, oft leicht vakuolisiertes Protoplasma mit 1—3 Kernkörperchen in dem oft riederförmigen Kern.

Die Knochenmarkschnitte zeigten an den meisten Stellen ein sehr zellreiches Mark; der wabige Aufbau wird oft ganz undeutlich. Bei weitem die grösste Masse der zelligen Elemente wird, wie auch Ausstrichpräparate demonstrieren, von grossen und kleinen ungranulierten Zellen (Myeloblasten) dargestellt, daneben finden sich er auch sehr reichlich Myelozyten, Megalo- und Normoblasten sowie kernlose rote Blutkörperchen.

Die Milzschnitte ergeben eine durchgehende myeloide Umwandlung der Milz; in den Ausstrichpräparaten finden sich in jedem Gesichtsfeld Myelozyten und Erythroblasten, daneben auch viele Myeloblasten.

Die Leberkapillaren sind fast überall mit Zellen ausgefüllt; es finden sich hier vorwiegend grosse lymphoide Zellen, aber auch sehr viele Myelozyten und Erythroblasten.

Versuch VII.

Kaninchen XXIII.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt.	Myelozyten pCt.	Mastzellen pCt.		Gewicht	Bemerkungen
17. 4.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3500	3 mg Sapotoxin pro die intravenös.
23. 4.	32	3 000 000	10 900	—	—	—	—	—	Anisozytose. Einzelne Normo- u. Myeloblasten	—	5 mg Sapotoxin jeden 2. Tag.
10. 5.	55	4 000 000	12 850	70,6	16,5	8,5	4,4	—	Zahlreiche Normoblasten	—	—
12. 5.	—	—	10 200	12,3	58,97	23,2	5,4	—	—	—	Injektionen angesetzt bis 15. 6.
15. 6.	—	3 840 000	10 800	50,0	46,9	3,1	—	—	Keine kernhaltigen Roten	3300	Bis zum 25. 6. jeden zweiten Tag 5 mg Sapotoxin.
27. 6.	40	2 720 000	10 800	18,0	51,2	23,5	0,4	5,0	Wenig kernhaltige Rote. Anisozytose. Polychromat.	—	Jeden 2. Tag 5 mg Sapotoxin.
7. 7.	22	1 680 000	14 300	52,4	25,4	18,5	—	9,3	Keine kernhaltig. Roten	—	—
9. 7.	25	1 800 000	8 700	—	—	—	—	—	—	—	—
12. 7.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Keine Injektion.
13. 7.	25	2 000 000	9 000	46,4	33,6	16,1	2,3	2,4	Poikilozytose. Anisozytose. Kerne der polynukl. Leukozyten sehr grob. Ganz spärl. Myeloblast.	—	—

Das Tier wird am 14. 7. getötet. Das Blut ist sehr fibrinreich; das Serum ist eigentümlich bläulich opaleszent. In der Harnblase finden sich 50 ccm hellen Urins. In Brust- und Bauchhöhle keine Flüssigkeit. Nirgends Hämorrhagien. Die Leber ist klein und zeigt mässiggradige Verfettung. Lymphdrüsen nicht vergrössert.

Milz: 7 g schwer; Pulpa vorquellend, von mittlerer Konsistenz; stellenweise sichtbar. Das Knochenmark füllt die Markhöhle nicht aus; totales Fettmark mit nur vereinzelten rötlichen Stellen.



Die Milzausstriche bieten ein ausserordentlich buntes Bild. Fast 40 pCt. aller Zellen sind kernhaltige rote Blutkörperchen. Es finden sich unter ihnen alle Produkte der Erythropoëse: Orthochromatische Normoblasten, polychromatophile und basophil punktierte Normoblasten mit den verschiedensten Kernfiguren. Aeusserst zahlreich sind polychromatophile Megaloblasten mit grossem, zart strukturiertem Kern und schmalem Protoplasmasaum vertreten. Von diesen finden sich alle Uebergänge zu grossen Zellen mit eigentümlich tiefblauem, oft etwas scholligem Protoplasma und grossem Kern. Letzterer hat ein sehr feines, radiär angeordnetes Gerüst und ist dunkler als der Kern der Grosslymphozyten, hat keine Kernkörperchen. Vielleicht handelt es sich hier um die schon von Pappenheim beschriebenen Vorstufen der Erythroblasten.

Was die weissen Zellen des Ausstriches betrifft, so finden sich zunächst in geringer Menge Zellen vom Habitus der Pappenheimschen Grosslymphozyten, sowie eigentliche Myeloblasten: Zellen mit ganz blassem, strukturlosem Kern und schmalem basophilen Protoplasma. Von ihnen finden sich alle Uebergänge zu Myelozyten: Zellen mit noch ganz basophilem Zellleib und eingelagerter rötlich violetter, grobkörniger Granulation. Die meisten Myelozyten sind sehr grosse Exemplare. Die Granula, die meist den sehr blassen Kern überlagern, sind teils grob, teils fein und bieten alle nur denkbaren metachromatischen Farbentöne dar; Zellen mit eosinophiler Körnelung werden nur ganz spärlich gesehen, ebenso auch polynukleäre Leukozyten. Ausser den Myelozyten, die ca. 30 pCt. aller Zellen ausmachen, sieht man in grosser Zahl eigenartige grosse Zellen mit einem ganz kleinen, runden, völlig exzentrisch gelagerten Kern, der meist einem Lymphozytenkern ähnlich sieht, öfter auch Radstruktur zeigt. Das Protoplasma dieser ist sehr massig, stark basophil, oft fein vakuolisiert. Meist sind diese Zellen rund oder oval; gelegentlich bieten sie auch andere Formen dar; selten zeigen sich zwei Kerne in ihnen. Wahrscheinlich handelt es sich hier um Zellen vom Typus der Türkschen Reizungsformen.

Im Schnitt zeigt sich ein völliger Umbau der Milz: die Follikel sind nur an wenigen Stellen erhalten; das Organ ist durchweg myeloid umgewandelt. Die Erythroblasten heben sich von dem infolge der Granulation rötlich gefärbten eigentlichen myelozytären Grundgewebe scharf ab. Sie liegen immer in grossen Haufen, vor allem in den Venensinus und grossen Gefässen zusammen und machen infolge der intensiven Färbung ihrer Kerne bei schwacher Vergrösserung fast den Eindruck von Follikeln. Besonders in den Venensinus, aber auch in der Pulpa, und zwar meist in der Umgebung von Erythroblastenhaufen, fallen die zuletzt beschriebenen Zellen des Ausstrichs auf. Sie sind leicht kenntlich an ihrer ganz runden oder ovalen Form und ihrem ganz exzentrisch gelegenen Kern. Bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin nimmt das Protoplasma einen satt roten Farbenton an.

Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass fast in jedem Gesichtsfeld Riesenzellen sichtbar sind; öfter, jedoch nicht in hochgradigem Masse, sieht man pigmentführende Zellen, sowie Pigmentschollen. Eine stärkere Vermehrung des Bindegewebes ist nicht vorhanden. Die Gefässendothelien sind an zahlreichen Stellen gequollen und desquamiert; stellenweise Blutpigment.

Die Knochenmarksausstriche sind äusserst zellarm: es finden sich rote Blutkörperchen, sowie Normoblasten und Megaloblasten in mässiger Zahl; ganz vereinzelt Myelozyten und kleine Lymphozyten, sowie grosse lymphoide Zellen, die teilweise den im Blute beschriebenen Zellen gleichen und öfter Vakuolen zeigen.

Die Knochenmarksschnitte bieten ein überraschendes und an den verschiedenen Stellen wechselndes Bild: Auf grosse Strecken hin sieht man nur ein einfaches, zartes, bindegewebiges Gerüst mit grossen Fettlücken, ohne irgendwelche zelligen Bestandteile; an anderen Stellen sind die Maschen nur mit grossen Massen kernloser roter Blutkörperchen ausgefüllt; an wieder anderen mit Zellen, die keine Kernfärbung

mehr zeigen, deren Grenzen undeutlich sind und die in ihrer Gesamtheit den Eindruck einer nekrotischen Masse machen; an anderen Partien, die bei schwacher Vergrösserung noch normale Zellen zu besitzen scheinen, zeigt sich bei Betrachtung mit der Immersion, dass auch hier fast alle Kerne in Karyorrhexis begriffen sind. Den auffallendsten Befund aber stellen Veränderungen dar, welche den grössten Teil des Markes betreffen.

Das erwähnte zarte Maschenwerk geht in ein ausserordentlich derbes, relativ kernarmes Bindegewebe über, das zahlreiche Hohlräume aufweist (s. Fig. 1). Es handelt sich hier also um die fibrös umgewandelten Markräume, zwischen denen die Fettlücken noch vorhanden sind. In vielen dieser Lücken sieht man nun weiterhin eigentümliche, riesenzellartige Gebilde mit 10—20 hellen, rundlichen oder ovalen Kernen, die in einer geronnenen Masse eingelagert sind. Diese Gebilde füllen die Spalten oft ganz aus. Oft auch trifft man Stellen, an denen mehrere solcher Kerne in halbkreisförmiger Anordnung in einem Hohlraum gelagert sind, und von solchen Bildern finden sich alle Uebergänge zu den ersterwähnten, indem sich immer mehr Kerne anschliessen, so dass der ganze Hohlraum ausgefüllt wird. Manche Hohlräume sind auch in ihrer ganzen Zirkumferenz von einer einfachen Kernlage epithelartig eingefasst. Es handelt sich hier wohl um Veränderungen des Fettgewebes, die man seit den Arbeiten Flemmings[1]) als atrophische Wucherung desselben bezeichnet.

Leber: Ueberall in den Leberkapillaren finden sich kleine, sowie grosse einkernige Zellen; auch die Glissonsche Kapsel ist stellenweise mit solchen infiltriert. Einzelne Kapillaren sind ausgebuchtet und enthalten grössere, aus allen myeloischen Elementen bestehende Herde. Die Kapillarendothelien treten deutlich hervor. In einzelnen Leberzellen Mitosen; in manchen 2 Kerne.

Vorsuch VIII.

Kaninchen XVII. 2970 g Gewicht, erhält vom 14. 3. an täglich 2 mg Sapotoxin intravenös.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt.	Myelozyten pCt.	Blutbild
24. 3.	55	4 320 000	11 700	—	—	—	—	Poikilozytose, Anisozytose; zahlreiche, teils polychromatische Normoblasten, einzelne Myeloblasten.
4. 4.	45	3 440 000	11 000	27,6	45,7	26,6	—	Wenig Normo- und Myeloblasten.
9. 4.	63	6 300 000	10 400	62,2	23,0	14,5	—	Einzelne Megalo- u. Normoblasten. Die Polynukleären stellen zum grössten Teil ganz unreife Elemente dar: grosse Zellen mit einfach gebuchtetem oder gewundenem Kern und spärl. groben violetten Granulis.

Das Tier stirbt am 9. 4. Die Sektion ergibt makroskopisch keine wesentlichen Veränderungen.

Mikroskopischer Befund: Schnitte durch die ganze Länge des Knochenmarks ergeben ein sehr wechselndes Bild in den einzelnen Gesichtsfeldern: es findet sich einmal auf weite Strecken hin ganz nekrotisches Markgewebe, an das sich wieder zellreichere Partien anschliessen, deren Kerne jedoch schon wieder alle Zeichen schwerster Degeneration zeigen. Einzelne Stellen fallen dadurch auf, dass das Mark-

1) Flemming, Ueber Bildung und Rückbildung der Fettzelle im Bindegewebe. Archiv f. mikr. Anatomie. Bd. VII. 1871.



gewebe gänzlich verödet ist und nur aus Fett besteht. Am auffallendsten ist auch in diesem Knochenmark eine starke Bindegewebsentwicklung, die sich in verschiedener Weise zu erkennen gibt. Einerseits findet sich in grosser Ausdehnung ein fein lamelläres, zartes Bindegewebe, in dem keine oder nur spärliche Fettlücken zu sehen sind und andererseits ein mehr derbes Gewebe mit vielen Fettlücken und atrophischen Wucherungen der Fettzellen. Im Bindegewebe zerstreut finden sich noch an zahlreichen Stellen, aber keineswegs in der Nachbarschaft von Gefässen, kleine und grössere Blutbildungsherde und Ansammlungen von Erythrozyten. Einzelne dieser Herde bestehen ganz aus buchtkernigen und rundkernigen pseudoeosinophilen Myelozyten und Erythroblasten, andere mehr aus grossen ungranulierten Zellen mit stark basophilem Protoplasma und einem die Zelle meist fast ganz ausfüllenden runden oder mehr oder weniger eingekerbten Kern (s. Fig. II).

In Leber und Milz wieder hochgradigste myeloide Umwandlung, die ganz der im vorigen Versuche gegebenen Beschreibung entspricht.

Versuch IX.

Kaninchen XXIX. Am 17. 6. Milzexstirpation. Sapotoxin intravenös.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt	Myelozyten pCt.		Bemerkungen
28. 6.	65	6 760 000	11 000	42,4	48,4	9,0	—	—	—
29. 6.	—	—	—	—	—	—	—	—	4 mg Sapotoxin intravenös
30. 6.	—	—	—	—	—	—	—	—	4 mg Sapotoxin intravenös
1. 7.	85	6 480 000	22 400	28,1	40,8	29,4	4,0	Auf 394 Weisse 20 polychrom. Normo- und Megaloblasten	Keine Injektion.
2. 7.	80	3 600 000	5 000	—	—	—	—	—	3 mg Sapotoxin
3. 7.	77	3 600 000	5 700	—	—	—	—	—	3 mg Sapotoxin
4. 7.	60	4 680 000	4 400	—	—	—	—	—	3 mg Sapotoxin, ebenso die nächsten Tage.
11. 7.	50	3 760 000	9 000	23,9	56,1	19,1	0,6	Auf 146 Weisse 3 Erythroblast.	—

Bezüglich des Blutbefundes intra vitam ist noch folgendes hervorzuheben: Die als Lymphoidzellen bezeichneten Elemente präsentierten sich als grosse, sehr stark basophile Zellen mit oft ganz bizarrer Kernform; in manchen derselben eine feine rötliche, staubförmige Granulation. Das Protoplasma ist oft vakuolisiert. Ein Teil dieser Zellen hatte Blutkörperchen phagozytiert, und zwar anscheinend gut erhaltene Erythrozyten, gelegentlich auch Normoblasten. Man konnte in den Präparaten alle Stadien des intrazellulären Abbaus der phagozitierten Blutkörperchen beobachten. Von Zellen mit stark rot gefärbtem Inhalt fanden sich alle Uebergänge zu solchen mit grossen ungefärbten Vakuolen, die sich immer mehr zu verkleinern schienen, bis schliesslich kleine farblose Punkte resultierten. Stäubli („Ueber Eosinophilie", Volkmanns Vorträge) hat bei der Trichinellenanämie der Ratten gelegentlich ähnliches gesehen: nämlich eine starke Ausschwemmung von Leukozyten, von denen 30 pCt. grosse Mononukleäre waren, die zum Teil Blutkörperchen in sich aufgenommen hatten, und belegt dieses überraschende Blutbild mit dem Namen „Blutrevolution". Bemerkenswert ist, dass in unserem Falle die Phagozyten nach 24 Stunden aus dem Blute verschwunden waren, auch später nie mehr gesehen wurden und auch in den Organen niemals festgestellt werden konnten.

Das Tier wird am 11. 7. getötet. Innere Organe ohne weiteren Befund. Einige vergrösserte Mesenterialdrüsen. Das Knochenmark füllt die Markhöhle aus, ist tiefdunkelrot, am linken Femur etwas blasser, vielleicht im ganzen hypertrophisch. In der Milzgegend im Operationsgebiet keine Eiterung.

Das Knochenmark ist sehr zellreich; es findet sich im ganzen ein ähnliches Bild, wie beim Tier 18. Das die stark verschmälerten Fettlücken umschliessende Markgewebe besteht aus schmäleren oder breiten, ziemlich kompakten, oft konfluierenden Zellzügen. Die Hauptmasse der sie zusammensetzenden Zellen sind grosse ungranulierte Zellen mit Bläschenkern; das Protoplasma aller dieser Zellen nimmt bei Azur II-Eosinfärbung einen roten Ton an. Gelegentlich werden Mitosen gefunden. Die meisten Kerne sind pyknotisch oder zeigen karyorrhektische Figuren. Granulierte Elemente sind nicht vorhanden. Zwischen den anderen Zellen viele Erythroblasten und Riesenzellen mit grossen, pyknotischen Kernen. An manchen Stellen sehr viele kernlose runde Scheiben.

Die Leber ist hochgradig verfettet. Die oft ausgebuchteten Kapillaren sind überall von Zellen erfüllt, und zwar handelt es sich teils um grosse Zellen mit schmalem, stark basophilem Protoplasma und hellem Kern, teils um Zellen mit stark gebuchtetem groben Kernstab, seltener um Zellen mit zwei Kernen; öfters Mitosen. Das Protoplasma der buchtkernigen Zellen zeigt bei Giemsafärbung öfters einen rötlichen Farbenton; sichere Granulationen werden bei dieser Färbung ebenso wie bei Behandlung mit Triacid vermisst. Gelegentlich findet sich ein Erythroblast. Die genannten Zellen finden sich meist in herdförmiger Anordnung. Manchmal liegen in den erweiterten Kapillaren zahlreiche Zellen so dicht beieinander, dass Zellgrenzen nicht mehr unterschieden werden können. Solche Bilder dürften wohl in Beziehung gebracht werden zu den zahlreichen riesenzellartigen Bildungen in der Leber, die sich in ihren ausgebildeten Formen von Knochenmarksriesenzellen nicht mehr unterscheiden lassen.

Versuch X (siehe nebenstehend).

Die Organe werden bei der Sektion ohne Veränderung gefunden. Das Knochenmark füllt die ganze Markhöhle aus; es ist im Durchmesser stark vergrössert, von rötlichem Aussehen mit einzelnen weissen Stellen.

Die Knochenmarksschnitte ergeben folgendes: Es findet sich fast durchgehends ein mehr oder weniger derbes, zusammenhängendes Bindegewebe, welches nur spärliche Fettlücken aufweist. An anderen Stellen ist die Bindegewebsentwicklung noch nicht so weit vorgeschritten, und man hat hier hauptsächlich Fettmark, in dem sich ganz vereinzelt atrophische Wucherungsvorgänge abspielen. Die genannten fibrösen Markteile nehmen in ihrer Breite den ganzen Durchmesser des Markes ein. In den peripheren Teilen dieser bindegewebigen Partien sowie zwischen den Fibrillen zerstreut finden sich kleine Blutbildungsherde, welche aus Myeloblasten und neutrophilen Myelozyten mit rundem oder gebuchtetem Kern und zahlreichen Megaloblasten und Normoblasten im buntem Durcheinander zusammengesetzt sind. Alle diese Zellen sind ausgezeichnet erhalten; in manchen derselben Mitosen.

Versuch XI.

Kaninchen XXX. Milzexstirpation am 17. 6.

29. 6. 6240000 Erythrozyten, 9200 Leukozyten. Erhält fast tägl. 2, später 5 mg Sapotoxin intravenös; vom 23.—25. 7. 10 mg; an den letzten 3 Lebenstagen bis 28. 7.: 5 ccm Saponin-Eidotterlösg. (1 Teil Eidotter + 2 Teile 1 proc. Sapotoxinlösg.) subkutan.

28. 7. Morgens moribund. 30 pCt. Hämoglobin, 3 360 000 Erythrozyten, 28 700 Leukozyten (überwiegend Metamyelozyten).

Wird getötet. Blut sehr fibrinreich. Leber stark verfettet. Von den subkutanen Injektionsstellen ausgehende Eiterung des Unterhautzellgewebes, aus polynukleären Leukozyten bestehend.

Knochenmark nicht sehr dick im Durchmesser, zerfliesslich, aber nicht himbeergeleeartig, in den Epiphysengegenden ganz helle Partien.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt: an manchen Stellen an Zellen ganz verarmtes Fettmark, weiterhin finden sich Markteile, in denen atrophische Wuche-



Versuch X.

Kaninchen XXVII. Am 21. 4. Milzexstirpation. Vom 25. 4. an täglich 3 mg Sapotoxin intravenös.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Lymphoidzellen pCt.	Promyelozyten und Myelozyten pCt.		Gewicht g	Bemerkungen
26. 4.	70	4 800 000	15 100	—	—	—	—	—	3150	—
30. 4.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Die Injekt. werd. bis 15. 6. ausgesetzt.
15. 6.	77	6 480 000	12 500	—	—	—	—	—	3000	Tägl. 3 mg Sapotoxin.
18. 6.	—	7 440 000	10 300	7,3	86,3	4,7	1,5	Auf 190 Weisse: 8 Megaloblasten, 14 Normoblasten.		—
20. 6.	--	5 360 000	5 500	29,1	52,5	6,9	11,3	Megaloblasten u. Normoblasten etwas vermindert. Basophil punktierte u. polychromatophile Erythrozyten.	—	—
21. 6.	—	6 080 000	10 400	24,3	63,4	11,5	0,9	Auf 320 Weisse: 6 Normoblasten.	—	—
22. 6.	—	5 600 000	4 700	10,1	66,6	18,5	4,6	Auf 200 Weisse: 15 Megaloblasten, 20 Normoblasten.	—	—
24. 6.	62	3 760 000	10 200	21,4	53,0	35,3	0,7	Geringe Poikilozytose; wenig Makrozyten. Viel basophil punktierte Erythrozyten. Auf 260 Weisse: 20 Normoblasten, 8 Megaloblasten.	—	—
25. 6.	55	3 560 000	10 000	25,6	49,5	22,7	1,9	Auf 200 Weisse: 18 Normoblasten, 2 Megaloblasten.	—	—
26. 6.	55	4 400 000	17 000	41,4	38,8	21,0	1,6	Auf 309 Weisse: 20 Normoblasten, 2 Megaloblasten.	—	—
27. 6.	51	4 400 000	10 000	38,8	44,8	15,7	0,7	Auf 107 Weisse: 11 kernhalt. Rote.	—	Bis zum 29. 6. mit den Injekt. ausgesetzt.
30. 6.	40	2 400 000	19 200	17,1	49,0	28,8	4,9	Auf 163 Weisse: 40 kernhalt. Rote; meist basophil punktierte Normo- u. Megaloblasten; oft mit 2 Kernen und Kernteilungsfiguren. Poikilozytose. Anisozytose. 4,4 pCt. Mastzellen.	—	—
. 0. 7.	50	3 600 000	4 300	35,8	44,0	15,0	0,6		—	—
15. 7.	45	4 120 000	19 100	58,8	32,0	7,6	1,4	Auf 209 Weise: 7 kernhalt. Rote.	—	—
20. 7.	45	3 600 000	17 200	63,6	22,8	11,6	—	Auf 214 Weisse: 4 Megaloblasten, 7 Normoblast., 1,8 pCt. Mastzellen.	3000	Erhielt v. 18. 7. 10 mg Sapotoxin pro die.

21. 7. Tot aufgefunden. Hatte während der letzten Tage Durchfall.

rungsvorgange im Fettgewebe zu eigenartigen Bildern führen: man sieht stellenweise Hohlräume, die von endothelartigen Zellen umgeben sind, weiterhin auf grosse Strecken hin Ansammlungen zahlreicher Kerne gewucherter Fettzellen inmitten geronnener Massen. Zwischen all diesen Bildungen sieht man ganz diffuse, ausgedehnte Blutbildungsherde aus Myeloblasten und Myelozyten und wenigen Erythroblasten bestehend. Der normale Aufbau des Markes ist völlig verloren gegangen.

Leber: Es finden sich auffallend viele Stellen mit durchweg zweikernigen Leberzellen. Die Kapillaren sind stellenweise sehr eng, ihre Endothelien meist deutlich und oft gequollen. Geringe Bindegewebswucherung. In den Kapillaren viele rund- und buchtkernige ungranulierte Zellen und öfters in Ausbuchtungen derselben ganze Ansammlungen von Myelozyten.

Versuch XII.

Kaninchen XXXII. Gewicht 1200 g.

Erhält am 12., 13., 14. 7. 10 ccm einer Emulsion von 1 Teil Eidotter und 2 Teilen 1 proc. Sapotoxinlösung subkutan.

15. 7. Moribund. Eine Zählung der Blutkörperchen wird nicht vorgenommen; Trockenpräparate ergaben keine wesentliche Vermehrung der Leukozyten, deren Verteilung folgende war: Lymphozyten 37,9 pCt., Polynukleäre 1,3 pCt., Myelozyten 27,6 pCt., grosse lymphoide Zellen 13,1 pCt. In einem einzigen Präparat fanden sich 52 kernhaltige Rote, darunter 4 polychromatische Megaloblasten. Auch die Normoblasten waren meist polychromatophil, einzeln basophil punktiert, in wenigen 2 Kerne. Die Myelozyten waren durchweg grosse Zellen mit rundem oder gebuchtetem Kern, tiefblauem Protoplasma und spärlichen groben metachromatischen Körnern in demselben.

Sektion: In der Bauchhöhle reichliche Blutkoagula und ungeronnenes Blut. Milz vergrössert, sehr weich, zerfliesslich. Leber tief dunkelrot.

Knochenmark ebenfalls dunkelrot, sehr weich, füllt die Markhöhle aus.

Die Knochenmarksschnitte ergeben ein sehr zellreiches Mark. Alle Zellen gut erhalten. Keine Vermehrung des Bindegewebes; die Fettlücken treten gut hervor.

In den Ausstrichen finden sich zahlreiche kernlose rote Blutkörperchen, sowie sehr viele Megaloblasten und Normoblasten. Sehr zahlreiche Myelozyten verschiedener Grösse mit einem schwach gefärbten Kern, stark basophilem Protoplasma mit spärlichen Granulationen; viele ebensolche Zellen ohne Granula; einzelne eosinophile Myelozyten; hier und da kleine lymphozytenähnliche Zellen; vereinzelte Plasmazellen. Keine polynukleären Leukozyten.

In den Milzausstrichen bereits zahlreiche Megalo- und Normoblasten; in jedem 3.—4. Gesichtsfeld Myelozyten mit spärlichen Granulis; häufiger sind die gleichen Zellen ohne Granulation, zahlreiche Plasmazellen. Dementsprechend im Schnitt Bild deutlicher myeloider Umwandlung.

Leber: Das Protoplasma der Leberzellen ist eigenartig degeneriert und enthält hyalinartige Massen; stellenweise Nekrosen. Die Kapillaren stark hyperämisch; dadurch bedingte Druckatrophie der Zellen. In den mit Erythrozyten vollgepfropften Kapillaren fallen zahlreiche kernhaltige Rote auf; einzelne Gefässe der Glissonschen Scheide sind wie leukämische Gefässe voll von einkernigen, grossen Zellen.

III.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Das Verhalten der Erythrozyten.

Betrachten wir zunächst die Blutbefunde bei den nicht entmilzten Tieren, so finden wir bei den meisten eine mehr oder weniger starke Reduktion der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes. Die



niedrigsten Werte betrugen 1,5 Millionen und 25—30 pCt. Hämoglobin. Der Färbeindex hielt sich meist unter 1, erreichte aber bei stark gesunkener Blutkörperchenzahl Werte bis 1,8. Bemerkenswert ist, dass sich trotz länger dauernder Vergiftung bei einzelnen Tieren, z. B. XV und XVII, nur eine geringe Reduktion der Blutkörperzahl erzielen liess und sich letztere im weiteren Verlaufe der Intoxikation wieder hob. Bei den milzexstirpierten Tieren gelang es trotz grosser Dosen überhaupt nicht, eine weitgehende Abnahme der Erythrozyten zu bekommen. Ueber die Regeneration der Erythrozyten bei Aussetzen des Mittels haben wir keine spezielleren Untersuchungen angestellt. Gelegentlich sahen wir (Tier XII) in solchem Falle sehr schnell eine fast völlige Restitutio ad integrum eintreten.

Was nun die morphologischen Veränderungen der einzelnen Erythrozyten betrifft, so fand sich ausgesprochene Poikilozytose, Megalozytose und Polychromasie fast stets notiert. Basophil punktierte Erythrozyten wurden spärlich gefunden; jedenfalls waren sie in weit geringerer Menge vorhanden, als das sonst bei Giftanämien der Fall ist. Normoblasten und polychromatische Megaloblasten waren fast bei allen Tieren mit Leichtigkeit zu konstatieren, allerdings in wechselnder Zahl. Gelegentlich (Tier XV und XIX) waren sie in ausserordentlich grosser Menge vorhanden. Die Megaloblasten traten immer schon sehr frühzeitig auf und keineswegs erst dann, wenn bereits eine sehr starke Anämie bestand; darin liegt ein Unterschied im Gegensatz zu den Anämien durch andere Blutgifte. Reckzeh[1]) fand solche nur spärlich und auch nur dann, wenn die Anämie einen sehr hohen Grad erreicht hatte. Gerade das frühe Auftreten der Megaloblasten lässt sich ohne Schwierigkeit als Reaktion auf die das Knochenmark direkt treffenden Reize deuten. Das legt den Gedanken nahe, dass auch bei der Biermerschen Anämie, der Bothriozephalusanämie und der Karzinomanämie eine unmittelbare Einwirkung auf das Knochenmark die Megaloblastose hervorruft.

2. Verhalten der weissen Blutkörperchen.

Die Leukozytenbefunde beanspruchen sowohl in quantitativer wie qualitativer Hinsicht ein besonderes Interesse. Man hat dem Verhalten der Leukozyten bei den experimentellen Anämien schon mit Rücksicht auf die bei der Biermerschen Krankheit obwaltenden Verhältnisse grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Bei dieser besteht bekanntlich meistens eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose, und Abweichungen von diesem Verhalten weisen wohl immer auf komplizierende Prozesse hin, welche, wie gewisse Karzinome oder Infekte, zur Anämie in ursächlicher Beziehung stehend, eigne Einflüsse auf den leukoblastischen Apparat (Myelo-Leukozytose) im Knochenmark geltend machen. Solche Fälle bilden den

1) Diese Zeitschrift. 1904. Bd. 54.

Uebergang zu den sogenannten leukanämischen Zuständen. Was nun die Blutgiftanämien betrifft, so hatten Tallqvist und die späteren Untersucher für diese als typisch ein anderes Verhalten der weissen Blutkörperchen, nämlich eine polynukleäre Leukozytose festgestellt, und dieser wesentliche Unterschied bleibt auch bestehen, wenn, wie Reckzeh fand, sich gelegentlich das prozentuale Verhältnis der polynukleären Leukozyten zu den Lymphozyten umkehrt.

Wenden wir uns nun zu unseren Ergebnissen, so verdient zunächst hervorgehoben zu werden, dass wir im allgemeinen eine stärkere Leukozytose nicht konstatieren konnten. Die Leukozytenzahlen bewegten sich in der für das Kaninchen normalen Breite, schwankten aber während des einzelnen Versuches oft beträchtlich. Auffallend hohe Werte (bis über 20 000) zeigten die beiden milzexstirpierten Tiere. Zwei Kaninchen, XV und XVIII, welche die Vergiftung schlecht vertrugen, zeigten besonders niedrige Zahlen: 3400 und 1200 im Kubikmillimeter, und diese wurden hauptsächlich durch Lymphozyten repräsentiert.

Gehen wir jetzt zur Besprechung der Verteilung der einzelnen Leukozytenarten über, so ist zunächst darauf hinzuweisen, dass die prozentuale Zusammensetzung der weissen Elemente im Kaninchenblut schon normalerweise grossen Schwankungen unterliegt[1]). Daher können, wenigstens was das Verhältnis der Leukozyten zu den Lymphozyten betrifft, die auch in unseren Tabellen zum Ausdruck kommenden sehr variablen Beziehungen zwischen beiden ohne besondere Berücksichtigung bleiben. Immerhin scheint die auf die Lymphozyten fallende Quote durchschnittlich doch höher als gewöhnlich zu sein. Myelozyten haben wir im allgemeinen nur vereinzelt gesehen: in besonders grosser Zahl fanden sie sich nur bei den Tieren XVII und XIX, sowie XXX und XXXII; bei diesen beiden machten die grossen Zellen mit rundlichem oder gebuchtetem Kern und spärlicher grober metachromatischer Granulation im noch basophilen Protoplasma 27 pCt. aller weissen Zellen aus. Auf die Frage, inwieweit diese ungewöhnlichen Erscheinungen von besonderen Veränderungen im Knochenmark beeinflusst sind, soll bei Besprechung der Organbefunde näher eingegangen werden.

Wir haben hier zunächst noch die in den Tabellen als **Lymphoidzellen** bezeichneten in einem hohen Prozentsatz vorhandenen Elemente einer kurzen Erörterung zu unterziehen. Wir fassen unter dieser Bezeichnung, die nichts präjudizieren soll, eine Gruppe grosser, mononukleärer Zellen mit meist stark basophilem Protoplasma zusammen. Der grosse Kern füllt oft die ganze Zelle aus, er ist teils rundlich, meist aber mehr oder weniger gebuchtet und oft von ganz bizarrer Form. In dem ganz leicht scholligen, bei panoptischer Färbung tiefblauen Protoplasma finden sich öfters grössere und kleinere Vakuolen. In einzelnen

1) Vergl. hierzu G. B. Gruber, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 58.

der Zellen sieht man eine ganz feine, staubförmige rote Granulation, die dem Protoplasma gelegentlich einen rötlichen Schimmer verleiht. In wenigen Zellen sind auch ziemlich grobe, rötliche Granula, welche die Zelle ganz ausfüllen und sogar den Kern überlagern. Bezüglich des Kernes sei noch hinzugefügt, dass er leptochromatischer ist als Lymphozytenkerne und gewöhnlich keine Nukleolen enthält. Wir verzichten auf eine bildliche Reproduktion dieser Zellen, da sie im Wesentlichen mit denen übereinstimmen, welche Pappenheim[1]) in seiner neuesten Arbeit über die lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Meerschweinchenblutes auf Tafel IV, Reihe D und A abbildet.

Die Frage nach der Genese und Stellung dieser Zellen im System ist nicht ohne weiteres zu beantworten. Soviel dürfte von vorneherein klar sein, dass es sich hier nicht direkt um die grossen Mononukleären und „Uebergangsformen" des normalen Blutes handeln kann, also um die von verschiedenen Forschern auch Splenozyten genannten, von Pappenheim neuerdings als Monozyten bezeichneten Zellen.

Diese Zellen hält Pappenheim für Altersstufen der grossen Lymphozyten des normalen Blutes, welch letztere er neuerdings von den Mikrolymphozyten trennt und deren Herkunft für ihn noch nicht sichergestellt ist. Gegen die völlige Identifizierung unserer Zellen mit den Monocyten spricht die starke Basophilie des Protoplasmas, die ihnen den Stempel der Unreife aufdrückt im Gegensatz zu den schwach basophilen, reifen Monozyten des Normalblutes. Pappenheim hat ebensolche starke basophile Zellen, wie wir sie fanden, bei bleivergifteten Tieren beobachtet und lässt es dahingestellt, ob es sich hier um gewöhnliche Monozyten im Stadium der von ihm auch bei diesen für möglich gehaltenen Granuloplastik handelt oder um myeloische Lymphoidzellen (Myeloblasten). Ziegler beschreibt offenbar die gleichen Zellen bei seinen röntgenbestrahlten Tieren und hält sie der starken myeloiden Reaktion des Knochenmarks entsprechend für Myeloblasten. Nimmt man zu diesen Befunden von Pappenheim und Ziegler hinzu, dass die in Rede stehenden Zellen im Blute milzexstirpierter Tiere (vgl. Versuch IX) als Makrophagen auftraten und dass nach den Feststellungen anderer Forscher[2]) Makrophagen im Knochenmark unter gewissen Bedingungen (z. B. Adrenalininjektionen) besonders reichlich vorhanden sind, so lässt sich über den Ursprung dieser Zellen eine Meinung aufstellen, die die Ansichten verschiedener Autoren vereinigt. **Es derivieren vom Knochenmarks-Lymphoidozyten Pappenheims** (der ja wohl auch mit seiner **Interfollikulärzelle identisch ist**) **zwei Zellstämme als gesonderte Zweige, von denen der eine die Vorstufe der Mono-**



1) Pappenheim u. Ferrata, Ueber die verschiedenen lymphoiden Zellformen etc. Fol. haematol. Bd. X. I.

2) Blumenthal, Sur la phagocytose d'érythroblastes par des macrophages au sein de la moëlle osseuse. Fol. haematol. VI. p. 193.

zyten, der andere die der Leukozyten darstellt. Es können also die grossen Monozyten aus dem Knochenmark hervorgehen und ohne in der Entwickelungsreihe Myeloblast—Leukozyt selbst ein Glied zu sein, doch den eigentlichen Myeloblasten ununterscheidbar ähnlich sein, da die Stammzellen die gleichen sind. Darum ist es auch in solchem Falle wie dem unserigen unmöglich zu unterscheiden, was wirklich Vorstufen der Myelozyten und solche der Monozyten sind. Es soll aber nicht behauptet werden, dass die in Rede stehenden Zellen ausschliesslich dem Knochenmark entstammen; denn auch die in den Leberkapillaren der milzexstirpierten Tiere befindlichen Zellen gehören hauptsächlich zum Typus Monozyten- oder Myelozytenvorstufe und finden sich besonders reichlich im Blute dieser Tiere.

Auch die Tatsache, dass die grossen basophilen Zellen im Blute in grosser Zahl angetroffen werden, selbst wenn keine Myelozyten vorhanden sind, spricht dagegen, sie als Vorstufen dieser anzusehen, vielmehr als Zellen, die auf besondere Reize hin produziert und in die Blutbahn abgestossen werden. Es scheint eine Eigentümlichkeit mancher Tierarten zu sein, diese Zellen schon normalerweise in grösserer Zahl hervorzubringen. Darum ist es auch nicht berechtigt, aus ihrem reichlichen Vorhandensein im Blut eine myeloide Leukämie zu konstruieren, wie das Ziegler tut, wenn wir auch aus unseren Versuchen schliessen zu können glauben, dass sie überall dort entstehen, wo myeloides Gewebe präexistiert oder sich entwickelt.

3. Die Knochenmarksveränderungen.

Die Knochenmarksveränderungen stehen im Mittelpunkte des Vergiftungsbildes. Die Befunde bei den ersten 4 Tieren (XVIII, XXXI, XX und XII) sind charakterisiert durch das ausschliessliche Vorherrschen schwerster regressiver Veränderungen. Es finden sich im Marke nur noch wenig erhaltene Zellen, und was diese betrifft, so handelt es sich, abgesehen von Normo- und Megaloblasten, nur um ungranulierte Elemente. Polynukleäre Leukozyten und Myelozyten sind überhaupt nicht sichtbar. Die übrigen Zellen bieten alle Stadien der Kernauflösung, die schliesslich dazu führt, dass eine Verödung des Markes Platz greift oder auf weite Strecken hin, wie besonders beim Kaninchen XII, nekrotische Massen dasselbe ausfüllen. Diesem Zustande des Knochenmarkes entspricht auch der Blutbefund: eine stark gesunkene Erythrozytenzahl; Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Einzelne Normo- und Megaloblastenim Blute.

Es verdient aber hervorgehoben zu werden, und das zeigen besonders die bei Kaninchen XVIII erhaltenen Knochenmarksschnitte, dass, ehe die Zerstörung der Zellen eingesetzt hat, zunächst eine Zellwucherung bestanden haben muss. Das eigentliche Markparenchym ist hier wesentlich vermehrt, die dasselbe zusammensetzenden, wenn auch bereits nekrotischen Zellnester treten als sehr solide Komplexe deutlich hervor.



Bei den genannten Tieren handelte es sich um kurzdauernde Vergiftungen (4—14 Tage). Es war daher wünschenswert, dem weiteren Ablauf der Erscheinungen bei möglichst lange dauernder Intoxikation zu folgen. Dies gelang besonders bei dem Tiere XXIII, welches abzüglich einer zwischengeschalteten Erholungspause von ungefähr 2 Monaten unter Saponinwirkung stand und in dieser Zeit 0,07 g intravenös zugeführt bekam. In der Tat waren hier die Knochenmarksbilder sehr bemerkenswert. Wohl als letzte Konsequenz der toxischen Einwirkung war es hier zu einer völligen Verarmung des Markes an seinen spezifischen Elementen und weiterhin zu einer ausserordentlich starken fibrösen Umwandlung gekommen. *Die Bindegewebswucherung führte auch zu einem Schwund des Fettgewebes.* Letzterer vollzog sich in Formen, die *Flemming*[1]) vor Jahren als atrophische Fettgewebswucherung beim spontanen, wie experimentell durch Entzündungsreize bewirkten Schwinden des Fettes im Unterhautzellgewebe von Tieren geschildert hatte. Zugleich mit der Verkleinerung des Fettropfens in der Zelle etablieren sich Wucherungsvorgänge in der Fettzelle, die zu den eigentümlichen, oft riesenzellenartigen Bildungen führten, die wir beschrieben haben. Man kann auch in diesen Wucherungen eine direkte Wirkung des Saponins auf die Fettzellen erblicken, wenn auch betont werden muss, dass es besonderer Reize zum Zustandekommen der Erscheinung nicht unbedingt bedarf.

Bindegewebsentwickelung und atrophische Fettwucherung im Knochenmark traten nicht als vereinzelte Vorkommnisse auf, sondern fanden sich in mehr oder weniger grösserer Ausdehnung bei den Tieren XVII, XXVII und XXX. Bei diesen Tieren, von denen zweien die Milz exstirpiert war, kam ein eigenartiges Bild im Knochenmark dadurch zustande, dass sich inmitten des derben Bindegewebes ausgedehnte Blutbildungsherde fanden, deren Zellen keinerlei Erscheinungen regressiver Metamorphose aufwiesen. Eine ausgedehnte, fast leukämisch zu nennende Wucherung fand sich auch in einem grossen Bezirke des im übrigen zerstörten Knochenmarks des Kaninchens XII. Das lässt daran denken, dass es sich hier um Herde jüngeren Datums handele. Möglicherweise ist bei diesen Tieren infolge der langen Dauer der Darreichung schliesslich eine gewisse Immunität gegen das Saponin eingetreten, die dessen Wirkung mitigiert hat und nunmehr vorwiegend progressive Einflüsse auf die im Knochenmark noch vorhandenen Stammzellen zur Geltung kommen lässt. Ob diese abgeschwächte Wirkung bzw. Immunität durch Anreicherung des Serums an Cholestearin zustande gekommen, lässt sich nicht ohne weiteres entscheiden. So viel ist jedenfalls sicher, dass bei fortgesetzter Saponindarreichung, wie wir uns durch hier nicht näher anzuführende Versuche überzeugten, in fast allen Fällen eine Vermehrung des Cholestearins im Blute eintritt. Ob gleichzeitige Verfütterung von Cholestearin sich als besonders schützend erweist, haben wir bisher noch nicht geprüft.

1) loc. cit.

Die Erzeugung von Hyperplasien muss überhaupt als das eigentlich Typische der Saponinwirkung angesehen werden. Sie führt, wie schon die bisher besprochenen Versuche erkennen lassen und auch noch näher begründet werden soll, erst im weiteren Verlaufe und bei zu starker Dosierung zur Nekrose neu entstandener Zellwucherungen im Mark. Als eindeutiger experimenteller Beweis dafür kann zunächst noch der Versuch XII gelten, in welchem wir, um die Giftwirkung des Sapotoxins abzuschwächen, letzteres als Cholestearin gebunden, in Eierölemulsion[1]) subkutan einspritzten und innerhalb von 4 Tagen eine deutliche myeloide Umwandlung in Mark, Milz und Leber mit entsprechendem Blutbefund erhielten. Ebenso sprechen in diesen Sinne die Befunde bei dem Tiere XIX, die ausschliesslich eine Markhyperplasie ohne regressive Vorgänge ergaben. Auffallend war bei diesem Tieren die starke myelozytäre Reaktion des Knochenmarkes, die im Hinblick auf die sonst nur festzustellende myeloblastische Umwandlung besondere Ursachen haben muss. Wahrscheinlich ist sie bei dem zuletzt erwähnten Tiere mit einem gleichzeitig bestehenden Infekte (eitrige Erkrankung der Ohren und der Nase) in Beziehung zu setzen. Auch beim Kaninchen XXXII spielen wohl durch die Eierölemulsion bedingte chemotaktische Einflüsse eine Rolle, welche gelegentlich (Tier XXX) in starker Abszessbildung an den Injektionsstellen besonders zum Ausdruck kommen.

Dass zur Leukozytose führende Momente sehr zur Geltung kommen müssen, wenn das Mark durch Substanzen, die, wie das Saponin, einen primären Wucherungsreiz ausüben, gleichsam in einem Erregungszustand sich befindet, ist leicht verständlich. Durch Kombination solcher Mittel dürfte es am leichtesten gelingen, leukämoide Blutbilder zu erzeugen, was Pappenheim[2]) bereits mit Erfolg in Angriff genommen hat.

Fassen wir zusammen, so gelingt es also durch Saponin myeloblastische Wucherung im Knochenmark hervorzurufen, die bei weiterer Einwirkung des Giftes zum Untergang dieses Gewebes führt. Erst sekundär tritt an die Stelle der Hyperplasien ein kernarmes Bindegewebe. Diese Feststellung ist geeignet, ein gewisses Licht auch auf die Pathogenese der Fälle von Markfibrose mit gleichzeitigen leukämischen bzw. pseudoleukämischen Veränderungen der extramedullären hämatopoetischen Organe beim Menschen zu werfen. Für diese ergibt sich hieraus die Auffassung, dass der in den anderen Organen noch in voller Ent-

1) Um das Saponin an Cholestearin gebunden einzuspritzen, benutzten wir mit Vorteil ein Gemisch von Eidotter und Saponinlösung, welches sich als Emulsion leicht injizieren lässt. Die Mischung war so austitriert, dass eine Aufschwemmung derselben in physiologischer Kochsalzlösung im Reagensglase keine Hämolyse hervorrief. Trotzdem kam aber die Saponinwirkung im Sinne der Hyperplasieerzeugung deutlich zur Geltung, so dass man annehmen muss, dass im Körper eine Spaltung der Cholestearin-Saponinverbindung stattfindet.

2) Diskussionsbem. von Pappenheim. Kongr. f. inn. Med. 1910.



faltung begriffene hyperplastische Prozess im Knochenmark bereits abgelaufen ist.

Auch für die Frage der sogenannten aplastischen Anämie sind unsere Ergebnisse von Bedeutung. Legen schon mancherlei Beobachtungen („aplastisches“ Mark bei Bothriozephalusznämie, bei schwerster Sepsisanämie) es nahe, dass es sich beim Zustandekommen ihres Symptomenkomplexes um eine direkte schwerste Giftwirkung aufs Knochenmark handelt, so beweisen unsere Versuche mit der Sicherheit des Experiments, dass es „aplastische“ Anämien auf toxischer Grundlage gibt, und wir beim Menschen nicht genötigt sind, diese Anämie als fundamental verschiedene Sonderform, die einer (primären oder sekundären) Erschöpfung des Markes ihr Dasein verdankt, von den übrigen perniziösen Anämien zu trennen.

4. Die myeloiden Umwandlungen in Milz und Leber.

Die Milz zeigte in allen unseren Versuchen eine starke myeloide Reaktion. Bei den Tieren XVII, XIX, XX, XXIII war sie, unter gleichzeitiger Verdrängung der Follikel, so über das ganze Organ ausgebreitet, dass man glauben konnte, eine leukämische Milz vor sich zu haben. Dementsprechend waren auch in den Ausstrichen fast nur Myelozyten sowie Megaloblasten und Normoblasten vorhanden, während Lymphozyten oft kaum zu sehen waren. Bei einigen Kaninchen überwogen die ungranulierten Vorstufen vor den Myelozyten, so dass man hier eher von einer myeloblastischen Wucherung sprechen konnte. Auffallend ist, dass die Hyperplasien der Milz nicht der Zerstörung anheimfielen, wie die des Knochenmarks; nur in Versuch IV scheint schliesslich doch eine Verödung der Milz eingetreten zu sein.

Was nun die Leberveränderungen betrifft, so fanden wir stets die Kapillaren mit Zellen ausgefüllt, die zum grössten Teile sich als mononukleäre, stark basophile Zellen mit rundem oder gebuchtetem Kern erwiesen; oft auch fanden sich in stark ausgebuchteten Kapillaren typische myeloische Herde mit Myelozyten und Erythroblasten. Diese Befunde entsprechen fast vollständig den Veränderungen, die v. Domarus[1]) an den Lebern phenyl-hydrazinvergifteter Kaninchen gefunden hat. Es muss noch erwähnt werden, dass wir weder in Milz noch Leber Zeichen vermehrten Blutzerfalls feststellen konnten; eine deutliche Sideroseeaktion haben wir nie erhalten.

Die geschilderten hochgradigen myeloischen Metaplasien in Leber und Milz liefern, wenn es nach den Erfahrungen bei den sogenannten aplastischen Leukämien des Menschen dessen überhaupt noch bedarf, den endgültigen experimentellen Beweis dafür, dass sie autochthon entstanden sind und zwar deswegen, weil sie sich etablieren konnten, trotzdem das Knochenmark in weitgehendem Masse verödet war. Auch in

1) Arch. f. experim. Pathol. 58.



den Fällen, wo das Mark gewuchert, aber bereits nekrotisch war, wird man nicht annehmen wollen, dass aus solchem Knochenmark so fortpflanzungsfähige Zellen ausgewandert sind, wie sie zur Hervorrufung so beträchtlicher myeloischer Umwandlungen nötig sind. Wichtig ist auch zu betonen, dass bei den milzexstirpierten Tieren trotz fibrösen Knochenmarks die Leberkapillaren ebenfalls von Zellen vollgepfropft waren, so dass man auch in der Leber eine autochthone Entstehung dieser annehmen kann und nicht auf eine splenogene Metastasierung zu rekurrieren braucht. Dabei ist uns aufgefallen, dass in diesen letzteren Fällen die Leberkapillaren ganz besonders stark mit Zellen ausgefüllt waren. Wir glauben nicht, dass man hierin den Ausdruck eines vikariierenden Eintretens der Leber für die Milz sehen muss, sondern eher die Folge einer geänderten Verteilung des Saponins. Dafür spricht, dass in diesen Fällen auch die Parenchymzellen der Leber Mitosen zeigten und sich in ihr ganze Bezirke mit zweikernigen Leberzellen fanden.

IV.

Schlussfolgerungen.

Unsere Versuche lehren, dass das Saponin in ganz besonders intensiver Weise auf den hämatopoetischen Apparat wirkt, den medullären wie extramedullären. Diese Wirkung dürfte aber nicht die Folge einer spezifischen Verankerung der Substanz in diesen Organen sein: vielmehr müssen wir uns vorstellen, dass das Saponin bei der Ubiquität seiner Affinitäten im Organismus an alle Körperzellen chemisch gebunden wird und nur auf die hämatopoetischen Organe deshalb in so hervorragender Weise wirkt, weil es sich hier um die Zellen handelt, die im Körper auf Wachstumsreize am stärksten reagieren. Die Berechtigung, das Saponin als eine die Zellvermehrung befördernde Substanz anzusehen, ergibt sich aus den grundlegenden Versuchen von J. Loeb[1]), denen zufolge es durch seine lipoidlösenden Eigenschaften befähigt ist, die Membranbildung und embryonale Entwickelung von Seeigeleiern anzuregen, ein Vorgang, der wahrscheinlich an die Verflüssigung der oberflächlichen Zelllipoide gebunden ist. Dieser Prozess, der also nur eine minimale und deshalb sich in progressivem Sinne äussernde Alteration des Zellchemismus zur Folge hat, führt in weiterer Steigerung notwendig zum Untergang der Zelle, zur Zytolyse: so sind die beiden anscheinend so gegensätzlichen Wirkungen des Saponins, die zellauflösende und zellvermehrende, nur graduell verschiedene Konsequenzen seiner Fähigkeit, die Lipoide der Zellen, vor allem das Lezithin, in Lösung zu bringen bzw. zu dekomponieren.

Ebenso steht es auch mit den Veränderungen, die das Saponin am hämatopoetischen Apparat hervorruft. Offenbar ist die Destruktion des Knochenmarkes nicht die erste Aeusserung der Giftwirkung, vielmehr eine Zellwucherung daselbst, denn wir haben darauf hingewiesen, wie sogar

1) Archiv f. Physiol. Bd. 122. 1908.



in den nekrotischen Partien der früher vorhandene Zellreichtum sich noch erkennen liess; wir haben auch gesehen, wie es selbst inmitten eines ganz fibrösen Knochenmarkgewebes noch zur Entwickelung neuer Blutbildungsherde kommt, und wir verfügen schliesslich auch über Beobachtungen, wo ohne irgendwelche regressive Veränderungen nur Wucherungsvorgänge das histologische Bild beherrschen.

Diese Wucherungstendenzen kommen in den Milzveränderungen ausschliesslich zum Ausdruck. Sie nur als Kompensationseinrichtungen zum funktionellen Ersatz für untergegangenes Knochenmarkgewebe anzusehen, ist kaum berechtigt. Dagegen spricht ihr Auftreten in den Fällen, wo das Knochenmark nur wenig geschädigt oder sogar in starker myelozytärer Wucherung sich befand, ferner die Beobachtung, dass myeloische Herde sich schon nach 3—4 Tagen in ansehnlicher Stärke auch dort entwickelt hatten, wo von einer erheblichen Reduktion der Erythrozytenzahl noch nicht die Rede war, schliesslich auch die Tatsache, dass die Tiere, denen die Milz exstirpiert war, die Vergiftung nicht schlechter als die übrigen vertrugen. Wir halten daher eine direkte Wirkung des Saponins auf die in der Milz vorhandenen Stammzellen des myeloischen Gewebes für ziemlich sicher.

Die Annahme einer solchen stimmt auch wohl überein mit den Resultaten anderer experimenteller Untersuchungen, die wir in der Einleitung bereits angeführt haben und die ebenfalls zum Schluss nötigen, dass die myeloide Umwandlung der Organe auch bei schwersten Anämien nicht von der Erythrozytenverarmung als solcher abhängig ist, sondern vom Vorhandensein gewisser Reizsubstanzen. Diese können, wie bei den Blutgiftanämien, aus den massenhaft zerfallenen roten Blutkörperchen stammen oder auch mit dem die Anämie erzeugenden Gift direkt identisch sein.

Den Typus eines solchen stellt eben das Saponin dar, und die Schnelligkeit und Intensität, mit welcher es unter seinem Einfluss zum Auftreten der myeloiden Metaplasien kommt, dürfte durch andere Substanzen kaum zu erreichen sein. Sie kommt in der ausserordentlich grossen Zahl der in der Milz vorhandenen Megaloblasten und unreifen Myelozyten deutlich zum Ausdruck. Warum allerdings in der Milz die Hyperplasien, nicht wie im Knochenmark, schliesslich der Zerstörung anheimfielen, ist schwer zu sagen, vielleicht erklärt sich dieses differente Verhalten durch eine den Knochenmarkszellen immanente geringere Widerstandsfähigkeit. Aehnliches findet sich ja auch in der menschlichen Pathologie. Man kann hier an die von Herz[1]) und anderen beschriebenen Fälle akuter, unter dem Bilde schwerster septischer Infektionen verlaufender Leukämien erinnern, wo sich bei „aplastischem" Knochenmark extramedulläre myeloide Herde fanden. Die als Hämolysine und Leukozidine bekannten Stoffwechselprodukte der Staphylokokken bzw. Streptokokken mögen in solchen Fällen die saponinähnlich wirkenden Substanzen darstellen.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 14.

Das Wesen der Saponinwirkung beruht jedenfalls auf einer Wucherung der zelligen Elemente in den Blutbildungsstätten. In dem Masse als die Zellvermehrung sich geltend macht, tritt die funktionelle Differenzierung der einzelnen Zellen zurück. So differenzieren sich die Myeloblasten des Knochenmarks nicht mehr zu Myelozyten, die Myelozyten der Milz nicht zu polynukleären Leukozyten und die Megaloblasten nicht zu Normoblasten bzw. kernlosen roten Blutkörperchen. Die schweren Anämien, die wir bei einzelnen Tieren beobachten, resultieren wohl daher, dass **reife** Zellen nicht mehr in genügendem Masse gebildet und in die Zirkulation abgestossen werden. Die Analyse der Saponinwirkung gibt auch eine nähere Vorstellung von der Wirkungsart jener wohl endogen entstehenden Reize, die beim Menschen zur Ausbildung der perniziösen Anämie führen. Wenn ein so starkes Hämolytikum wie das Saponin im Organismus keinerlei blutkörperchenlösende Eigenschaften entfaltet und ausschliesslich auf die blutbildenden Stätten wirkt, so drängt sich der Gedanke auf, dass auch die bisher noch hypothetischen, hämotoxischen Stoffe, welche für die Entstehung der Biermerschen Krankheit, der Botriozephalusanämie usw. verantwortlich gemacht werden und denen ebenfalls eine nahe Verwandtschaft zu den Zelllipoiden vindiziert wird, in ähnlicher Weise wirken: d. h. nicht durch hochgradige Zerstörung der Blutelemente in der Zirkulation, sondern primär myelopathisch. Zugunsten der primären Myelopathie kann auch ein weiteres übereinstimmendes Moment der experimentellen Befunde und der anatomischen Untersuchungen am Menschen angeführt werden. Aehnlich wie wir eine Wucherung ungranulierter Markzellen der Zerstörung des Markes vorausgehen sahen, entspricht auch, worauf Nägeli zuerst hingewiesen, das Vorhandensein einer „myeloblastischen" Wucherung, der gegenüber die Megaloblastose ganz in den Hintergrund treten kann, den Knochenmarksbildern in den meisten Fällen der menschlichen perniziösen Anämie. Auch hier liegt die Erklärung nahe, in der Wucherung der Markzellen — unter Zurücktreten der Differenzierung, wie eben dargelegt wurde — jedenfalls die wesentliche Ursache der schweren Blutarmut zu sehen, wenn gewiss auch zum Teil die neugebildeten Blutzellen als minderwertig frühzeitig dem Untergang verfallen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V.

Figur I.

Knochenmark vom Kaninchen in Versuch VII.

Bindegewebswucherung und atrophische Fettwucherung.

a) Gewöhnliche Fettlücken. b) Fettlücken mit gewucherten Fettzellen (riesenzellartige Bildungen).

Figur II.

Totale fibröse Umwandlung des Knochenmarks vom Kaninchen in Versuch VIII. Im Bindegewebe noch einzelne Blutbildungsherde.



XIII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Halle a. S.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Adolf Schmidt.)

Die Verdauung und Resorption roher Stärke verschiedener Herkunft bei normaler und krankhaft veränderter Tätigkeit des Magen-Darmkanals.

Von

Dr. med. **L. Fofanow** (Kasan).

Die Verdauung und Resorption eines der Hauptbestandteile der menschlichen Nahrung, der Stärke, soweit sie in gekochtem oder gebackenem Zustande Verwendung findet, ist gründlich untersucht worden. Durch Versuche namhafter Forscher, namentlich von Rubner[1]) ist festgestellt worden, dass reines Mehl fast in allen üblichen Darreichungsformen so gut verdaut wird, dass in den Fäzes nur noch Spuren desselben vorgefunden werden.

Wenn wir aber nach Angaben über die Verdauung und Resorption roher Stärke forschen, so finden wir keine hierauf bezüglichen eingehenderen Untersuchungen. Es ist eigentlich nur eine Beobachtung Strasburgers[2]) vorhanden, welche besagt, dass nach Darreichung roher Kartoffelstärke in den Darmentleerungen unverdaute Stärkekörner mikroskopisch festgestellt werden konnten.

Diese Lücke in der Lehre von der Stärkeverdauung ist um so bemerkenswerter, als die Frage, abgesehen von ihrem theoretischen Interesse, nicht geringe praktische Bedeutung hat. Wenn man nämlich unsere Nahrung nach dieser Richtung hin genauer untersucht, so findet man, dass auch, abgesehen von den rohen Gemüsen, gar nicht selten unvollständig gekochte Stärkenahrung genossen wird.

Die folgenden auf die freundliche Anregung von Herrn Professor Adolf Schmidt unternommenen Untersuchungen über die Verdauung und Resorption roher Stärke wollen folgende Fragen beantworten:

I. Wie verhält sich der Magen-Darmkanal des gesunden Menschen zu roher Stärke verschiedener Herkunft? Findet man je nach der darge-

1) Rubner, Zeitschr. f. Biol. 1883. S. 45.

2) J. Strasburger, Experimentelle und klinische Untersuchungen über Funktionsprüfung des Darmes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 61. S. 579.



reichten Stärkeart irgend welche Unterschiede in der Verdauung und der Resorption derselben?

II. Wie werden die verschiedenen Stärkearten bei pathologisch veränderter Tätigkeit des Magens (Hyperazidität, Anazidität) und des Darmes verdaut und resorbiert?

Bei meinen Untersuchungen benutzte ich die folgenden 4 Stärkearten: Weizenstärke, Haferstärke, Reisstärke und Kartoffelstärke, als die in der täglichen menschlichen Nahrung am meisten verwendeten. Die Versuchsanordnung war einfach und ohne Unbequemlichkeiten für die Versuchsperson. Am Tage vor und nach dem Versuche, wie auch am Versuchstage selbst, bekam der Patient kein Gemüse oder Obst, um die Zellulose, welche die Stärkeverdauung bekanntlich zu beeinträchtigen vermag, aus dem Darm zu entfernen. Die Menge des verabreichten Weissbrotes wurde nach Möglichkeit beschränkt.

Das Brot völlig auszuschalten, erwies sich aus äusseren Gründen als untunlich. Es war das aber auch nicht nötig, denn, wie bekannt, wird Weissbrot fast ohne Rest resorbiert und hinterlässt, wenn es in mässigen Mengen gegeben wird, nur Spuren von Kohlehydraten im Stuhl. Bei den Versuchen von Rubner nach Einführung von 391,1 g Weissbrot erschienen im Stuhl 6,0 g Kohlehydrate und nach Darreichung einer fast doppelt so grossen Menge (670,1 g) erschienen nur 5,0 g.

Zuweilen wurde die Versuchsperson auf Probediät (nach der Vorschrift von Ad. Schmidt) gesetzt. Am Versuchstage (gewöhnlich während der Mittagsmahlzeit) wurden dann 50,0 g Stärke unter Zusatz von Karmin verabreicht. Die mit Karmin gefärbten Darmentleerungen wurden gesammelt und auf dem Wasserbade getrocknet. Die Bestimmung der Kohlehydrate im Stuhle wurde mittels der von Strasburger[1]) modifizierten Pflüger-Volhardschen Kupferrodanürmethode ausgeführt. Bei der Untersuchung der Fäzes auf ihren Stärkegehalt müssen gewisse Schwierigkeiten berücksichtigt werden, Schwierigkeiten, die eine völlig genaue Bestimmung der Stärke manchmal unmöglich machen. Aus den zahlreichen Versuchen, die von Rubner und Gerber[2]), Uffelmann[3]), Praussnitz[4]), Magnus-Levy[5]) ausgeführt wurden, wissen wir, dass unter normalen Verhältnissen kein Zucker als solcher im Stuhle vorhanden ist, Boas[6]) fand bei zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen nur zweimal eine deutliche Trommersche Probe. Müller[7]) konnte bei Hunden, die ausschliesslich mit Zucker gefüttert wurden, nur äusserst selten in den Ent-

1) Die Beschreibung der Methode findet sich bei A. Schmidt-Strasburger. „Die Fäzes des Menschen“. 2. Aufl. Berlin 1905. S. 174.

2) Rubner und Gerber, Zeitschr. f. Biologie. 1879. Bd. 15. S. 130.

3) Uffelmann, Pflügers Archiv. 1882. Bd. 29. S. 356.

4) Praussnitz, Zeitschr. f. Biol. 1889. Bd. 25. S. 536.

5) Magnus-Levy, Pflügers Archiv. Bd. 53. S. 547.

6) Boas, Diagnostik und Therapie der Darmkrankheiten. 1898. S. 106.

7) Müller, Zeitschr. f. Biol. Bd. 20. S. 370.

leerungen Zucker wiederfinden. Bei sehr starken Durchfällen könnte indessen doch wohl einmal unresorbierter Zucker bis in den Stuhl gelangen. Bei unseren Versuchspersonen bestanden derartige hochgradige Durchfälle nicht. Wir sind also berechtigt, den bei der Fäzesuntersuchung gefundenen Zucker (nachdem die Fäzes mit verdünnter Salzsäure gekocht waren) ohne Bedenken auf Zucker zu beziehen. Nun findet man aber in pathologischen Darmentleerungen nicht selten Schleim, und dieser gibt beim Kochen mit Salzsäure ebenfalls reduzierende Stoffe. Den Stuhl von diesem Nebenprodukt zu befreien, ist oft unmöglich. In Anbetracht dessen, dass diese Schleimmenge für gewöhnlich nur ganz gering ist, braucht sie übrigens nur in Fällen von sehr schweren Darmerkrankungen als Fehlerquelle in Rechnung gezogen zu werden, in den übrigen Fällen kann man sie ausser Acht lassen.

Die zahlreichen Untersuchungen der Autoren über das Vorkommen von Stärke (bei Darreichung in gekochtem oder gebackenem Zustande) in den Darmentleerungen von verschiedenen Krankheiten beweisen aufs Deutlichste, dass die Verdauung und Resorption von Stärke für unseren Magen-Darmkanal eine verhältnismässig leichte Arbeit darstellt.

Unter normalen Bedingungen bei gewöhnlicher Nahrung beträgt die Menge der nicht resorbierten Stärke in den Darmentleerungen nach den Angaben von Schmidt und Strasburger[1]) etwa 2,5 bis 4,81 pCt.

Nach Oefele[2]) enthält bei freigewählter, gemischter Kost die Trockensubstanz des Kotes normalerweise höchstens 6 pCt. invertierbare Kohlehydrate.

Aber auch bei Störungen seitens des Magen-Darmkanales leidet die Stärkeverdauung und Resorption relativ wenig. Nach A. Schmidt und Strasburger[3]) beträgt die Menge der nicht resorbierten Stärke bei Darmkatarrhen etwa 3,33—7,69 pCt. und die Menge der täglich ausgeschiedenen Kohlehydrate (auf Zucker berechnet) schwankt zwischen 1,36 g und 6,84 g.

Fr. Müller[4]) sagt: „Wenn infolge einer Erkrankung der Darmwand, z. B. von Darmkatarrh der Kinder oder der Erwachsenen, oder bei amyloider Degeneration der Schleimhaut die Resorptionsfähigkeit verringert ist, so äussert sich dies bei leichten Graden ebenfalls zuerst in einer Verschlechterung der Fettausnützung und dem Auftreten von Fettstühlen, erst in schweren Fällen kommt es unter Diarrhöen auch zu grösseren Stickstoffverlusten, während die Kohlehydrate der Nahrung meist auch dann noch genügend resorbiert werden."

1) Schmidt und Strasburger, l. c. S. 183.

2) Oefele, zit. nach Schmidt-Strasburger, l. c. S. 183.

3) A. Schmidt und J. Strasburger, l. c. S. 185.

4) Friedrich Müller, in Leydens Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik. Leipzig 1897. I. Bd. Kap. III „Allgemeine Pathologie und Ernährung". S. 213.



Diese Regel ist zwar nicht bedingungslos richtig, da es, wie wir heute wissen, sogar isolierte Störungen der Stärkeverdauung gibt (Gärungsdyspepsie), aber sie kann doch im Grossen und Ganzen anerkannt werden.

Bei meinen eigenen Versuchen an gesunden Individuen habe ich in keinem Falle von Stärkedarreichung, mit Ausnahme roher Kartoffelstärke, einen so hohen Prozentsatz des Trockenkotes an unverdauter Stärke, wie Oefele angibt, gefunden. Meiner Ansicht nach ist schon der Befund von über 5 pCt. Stärke im Stuhl als pathologisch zu bezeichnen.

Ich gehe nunmehr dazu über, meine eigenen Untersuchungen mitzuteilen und zwar zunächst diejenigen, welche sich auf die Frage beziehen, ob und was für Unterschiede in der Verdauung und Resorption roher Stärke verschiedener Herkunft beim gesunden Menschen vorkommen. Eine Antwort darauf gibt die folgende Tabelle I.

Tabelle I.

Name und Diagnose	Stärke-art	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt)		Prozentgehalt an Trokensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.
			frisch	trocken		in 1 g	im ganzen Kot		in 1 g	im ganzen Kot		
F.	Weizen	50,0	134,0	31,0	23,13	0,0448	1,38	4,48	0,0421	1,3	4,21	2,6
Völlig	Hafer	50,0	151,0	37,0	24,5	0,0342	1,26	3,42	0,0322	1,19	3,22	2,38
gesund	Reis	50,0	162,0	40,0	24,6	0,0441	1,7	4,41	0,0424	1,65	4,24	3,30

Bemerkung: Bei der mikroskopischen Kotuntersuchung sind nie unverdaute Stärkekörner gefunden worden.

Aus der Tabelle geht hervor, dass irgendwelche erheblichen Unterschiede in der Resorption der drei Stärkearten nicht vorhanden sind.

Da weitere Versuche in dieser Richtung zu gleichen Resultaten geführt haben, so möchte ich von der Mitteilung derselben Abstand nehmen.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung stimmt mit denjenigen der chemischen Analyse vollständig überein: unverdaute Stärkekörner im Kote zu finden, gelang in dem angeführten Falle wie auch in den anderen hierhergehörenden nie.

Aus diesen Versuchen kann man also die interessante Schlussfolgerung ziehen, dass mässige Quantitäten Weizen-, Hafer- und Reisstärke im rohen Zustande annähernd ebensogut verdaut und resorbiert werden, wie Stärke im gekochten und gebackenen Zustande. Ein Blick auf die folgende Zusammenstellung des Kotes von Probediät mit dem Kot meiner Versuchspersonen[1]) wird die aufgestellte Behauptung bestätigen.

1) Ad. Schmidt und Strasburger, l. c. S. 183.



Nach Ad. Schmidt		Nach meinen Beobachtungen		Bemerkungen
Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz nach der Probediät	Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz nach der Probediät	Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	
23,33 pCt.	4,81 pCt.	23,13 pCt.	4,48 pCt.	Nach Darreichung v. 50 g Weizenstärke.
28,31 „	2,26 „	28,33 „	2,29 „	
20,59 „	2,59 „	22,07 „	3,37 „	
		24,50 „	3,42 „	Nach 50 g Haferstärke.
		24,60 „	4,41 „	Nach 50 g Reisstärke.

Ganz anders verhält sich die Resorption roher Kartoffelstärke, wie aus der Tabelle II ersichtlich ist.

Tabelle II.

Name und Diagnose	Stärke-art	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt)		Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.
			frisch	trocken		in 1 g	im ganzen Kot		in 1 g	im ganzen Kot		
F.	Weizen	50,0	134,0	31,0	23,13	0,0448	1,38	4,48	0,0421	1,3	4,21	2,6
Gesund	Kartoffel	50,0	134,2	38,7	30,6	0,1409	5,45	14,09	0,132	5,124	13,24	10,24
P.	Weizen	50,0	308,0	68,0	22,07	0,0337	2,29	3,37	0,0316	2,15	3,16	4,3
Gesund	Kartoffel	50,0	216,0	55,0	25,46	0,0996	5,47	9,96	0,0936	5,04	9,36	10,08

Bemerkung: Nach Darreichung von 50,0 Kartoffelstärke wurde bei beiden Versuchspersonen eine grosse Menge unverdauter (roher) Stärkekörner im Stuhl wiedergefunden (Jod-Reaktion).

Aus der Tabelle II folgt, dass die Verdauung und Resorption roher Kartoffelstärke viel schlechter vor sich geht, als die der Weizenstärke, und zwar ungefähr 2,5—4 mal schlechter. Wir haben schon oben die Angabe Strasburgers[1]) erwähnt, der nach Darreichung kleiner Quantitäten roher Kartoffelstärke (20 g) einen beträchtlichen Teil derselben im unverdauten Zustande im Kot wiederfand. Ganz im Einklang mit unserem Befunde stehen ferner die älteren Beobachtungen Hammarstens[2]), welche zeigen, dass eine gewisse Menge Kartoffelstärke durch Speichel erst nach 2—4 Stunden invertiert wird, während dieselbe Quantität Haferstärke schon nach 5—7 Minuten, Maisstärke sogar nach zwei bis drei Minuten invertiert wird. Noch schlechter wird die Kartoffelstärke verdaut und resorbiert, wenn sie nicht in Form von losen Stärkekörnern, sondern in isolierten Kartoffelzellen, also mit einer Zellulosemebram umhüllt, dargereicht wird.

1) Strasburger, l. c.

2) Hammarsten, Jahresbericht von Virchow-Hirsch, 1871, S. 95, zitiert nach Lang: „Ueber die Einwirkung der Pankreasdiastase auf Stärkearten verschiedener Herkunft". Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 8. H. 1. S. 279.

Um das Verhalten des Magendarmkanales solchen isolierten Kartoffelzellen[1]) gegenüber zu studieren, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt. Die folgende Tabelle III zeigt die Resorptionsgrösse der isolierten Kartoffelzellen bei gesunden Menschen an.

Tabelle III.

Name und Diagnose	Stärkeart	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt)		Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.
			frisch	trock.		in 1 g	im ganzen Kot		in 1 g	im ganzen Kot		
F. Gesund	Weizen. . . .	50,0	134,0	31,0	23,13	0,0448	1,38	4,48	0,0421	1,3	4,21	2,6
	Isolierte Kartoffelzellen .	50,0	345,0	93,0	27,95	0,0493	13,88	14,93	0,1403	13,04	14,0	26,08
P. Gesund	Weizen. . . .	50,0	308,0	68,0	22,07	0,0337	2,29	3,37	0,0316	2,15	3,16	4,3
	Isolierte Kartoffelzellen .	50,0	323,0	91,0	28,17	0,0812	7,39	8,12	0,0763	6,94	7,63	23,1

Bemerkung: Bei der mikroskopischen Untersuchung des Kotes, der von den beiden Kartoffelversuchen stammte, enthielt derselbe viele unverdaute oder halbverdaute Kartoffelzellen und viele Stärkekörner.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass, wenn schon gewöhnliche Kartoffelstärke 2,5—4 mal schlechter als Reis- oder Weizenstärke verdaut wird, isolierte Kartoffelzellen mit unverletzter Zellulosehülle noch zweimal so schlecht verdaut werden wie gewöhnliche Kartoffelstärke.

Die mikroskopische Untersuchung des Kotes zeigte, dass eine grosse Menge von unverdauten und halbverdauten Kartoffelzellen vorhanden war. Die Darreichung der isolierten Kartoffelzellen war für die Versuchsperson oft mit unangenehmen Empfindungen von seiten des Darmes verbunden: erheblicher Flatulenz, leichten Kolikschmerzen mit zeitweise auftretenden Durchfällen, welch' letztere ohne irgendwelche Behandlung am folgenden

1) Die Darstellung der isolierten Kartoffelzellen geht nach Prof. Ad. Schmidt, der darüber bisher nur eine kurze vorläufige Mitteilung (Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 32. Hallenser Aerzteverein) veröffentlicht hat, folgendermassen vor sich: Abgeschälte und gewaschene Kartoffeln werden in kleine Stückchen zerschnitten und in einem Glase mit $^{1}/_{10}$ Normalsalzsäure im Brutschrank gehalten. Nach 24 Stunden wird die HCl abgegossen und eine 1 proz. Sodalösung mit etwas Chloroform aufgefüllt. Das Glas wird sodann für 24 Stunden in den Brutschrank (bei 37—38° C) gestellt, nachdem der Inhalt mehrfach durchgeschüttelt worden ist. Nach Ablauf der 24 Stunden wird die Sodalösung abgegossen und destilliertes Wasser aufgefüllt, darauf die Masse solange umgerührt, bis sie sich zu einem Brei umgewandelt hat. Der erhaltene Brei wird durch ein feines Haarsieb gedrückt, darauf eine Zeitlang zum Absetzen stehen gelassen. Dann wird das Wasser abgegossen und erst durch 70 proc., dann durch 95 proc. Alkohol ersetzt. Schliesslich wird die ganze Masse durch ein Faltenfilter filtriert, der Filterrückstand mit Aether ausgewaschen, auf flache Teller in dünner Schicht ausgebreitet und im Brütschrank (bei 38° C) getrocknet.

Die nach jeder Zubereitung der isolierten Kartoffelzellen unternommene mikroskopische Untersuchung zeigte, dass etwa drei Viertel der erhaltenen Masse aus isolierten Zellen bestand, deren Zellulosehülle erhalten war.

Tage aufhörten, d. h. nachdem alle Stärke aus dem Darme ausgeschieden war. Der Kot zeigte in solchen Fällen stets eine deutliche saure Reaktion und eine stark positive Gärungsprobe.

Nun wollen wir uns der Frage zuwenden: wie wird rohe Stärke bei verschiedenen Magendarmkrankheiten verdaut und resorbiert. Meine Versuche wurden an 15 Kranken gemacht, von denen vier hyperaziden, zwei hypaziden und sechs anaziden Mageninhalt aufwiesen. Von den letzten sechs Patienten litten zwei an Carcinoma ventriculi, von denen einer auch zum Exitus kam, zwei Patienten hatten typische Gärungsdyspepsie. Der letzte der 15 Patienten litt an einem schweren Stauungsikterus, hervorgebracht durch einen Tumor der Bauchspeicheldrüse.

Aus der umstehenden Tabelle IV folgt, dass die Verdauung und Resorption von Stärke, gleichgültig welcher Art, bei der Hyperazidität in erheblichem Grade erschwert ist. Während bei Menschen mit normaler Azidität der Prozentgehalt der nicht resorbierbaren Stärke im Kot zwischen 2 und 4 pCt. und etwas darüber schwankte und nie die Zahl 5 pCt. erreichte, sehen wir, dass bei Hyperazidität für gewöhnlich 6—7 pCt. unverdauter Stärke im Kot enthalten sind. Aber gleichzeitig beweist diese Tabelle, dass bei Hyperazidität nicht nur die Resorption roher Stärke, sondern auch diejenige der gewöhnlich mit der Nahrung genommenen (gekochten und gebackenen) Stärke erschwert ist. So sehen wir, dass der Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat nach Darreichung von Probediät sich zwischen 5,5 und 6,5 bewegt, also um 2- bis 3 mal grösser ist als unter normalen Verhältnissen. Dieselbe Beobachtung ist übrigens am Mageninhalt der Hyperaziden schon früher gemacht worden und beruht auf der schädigenden Einwirkung der Magensalzsäure auf das Ptyalin des Speichels und des Pankreas. [Krehl[1]), Riegel[2])].

Boas[3]) empfiehlt direkt die Herabsetzung der Stärkeverdauung im Mageninhalt als diagnostisches Moment zur Erkennung der Hyperazidität zu benutzen.

Zu demselben Schluss gelangt auch Müller[3]). Nach seinen Beobachtungen ist die Erschwerung der Stärkeverdauung im Magen nicht von der absoluten Menge der Salzsäure abhängig, sondern von der Zeitdauer, in der die letztere abgesondert wird.

Ehrmann und Lederer[5]) fanden, dass während bei Anazidität nach Eingabe von Oel im Magen Trypsin reichlich vorhanden ist, dasselbe bei

---

1) Krehl, Pathologische Physiologie. 6. Aufl. Leipzig 1910. S. 336.

2) Riegel, Die Erkrankungen des Magens. S. 160. 1908. Zit. nach Elsner.

3) Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. II. Teil. Leipzig 1901. S. 296.

4) Müller, Verhandlungen des XIX. Kongresses f. inn. Med. 1901. Zitiert nach Elsner. S. 125.

5) Ehrmann und Lederer, „Ueber das Verhalten des Pankreas bei Achylie und Anazidität des Magens". Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 20.



Tabelle IV.

Versuche an Patienten mit Hyperazidität.

Name und Diagnose	Gesamtazidität	Freie HCl	Art der Stärke	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt) frisch	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt) trock.	Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet in 1 g	Kohlehydrat als Zucker berechnet im ganzen Kot	Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet in 1 g	Kohlehydrat als Stärke berechnet im ganzen Kot	Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.	Bemerkungen
II. M.-St. M-sky. Hyperazidität.	70	51	Norm. Stuhl (ohne Stärke)	—	165,0	35,0	21,87	0,0628	2,198	6,28	0,057	2,06	5,7	—	Nicht verdaute Stärkekörner wurden im Kot nur nach Darreichung von Kartoffelstärke u. isoliert. Zellen gefunden.
Ulcus ventric.			Weizen	50,0	264,0	55,5	21,01	0,0683	3,89	6,83	0,0642	3,65	6,42	7,3	
rotundum.			Kartoffel	50,0	229,5	50,0	21,78	0,1602	8,01	16,02	0,1505	7,52	15,05	15,04	
			Isolierte Kartoffelzellen	30,0	304,0	57,0	18,75	0,1552	8,48	15,52	0,1458	8,30	14,58	27,66	Nichtverdaute isol. Kartoffelzellen wurden nicht gefund.
II. M -St. O-bch. Neurasthenia	75	44	Norm. Stuhl (ohne Stärke)	—	338,0	64,0	18,93	0,06135	3,92	6,13	0,0576	3,69	5,76	—	Nicht verdaute Stärkekörner im Stuhl wurden nur nach Darreichung von Kartoffelstärke gefunden.
Neurosis ventr.			Hafer	50,0	392,0	58,0	14,79	0,0732	4,24	7,32	0,0688	3,99	6,88	7,98	
Hyperaciditas.			Kartoffel	50,0	518,0	84,0	16,21	0,07258	6,096	7,25	0,0682	5,73	6,82	15,46	
			Isolierte Kartoffelzellen	30,0	429,0	98,0	22,84	0,0649	6,36	6,49	0,061	5,97	6,1	19,9	Wenig unverdaute isolierte Kartoffelzellen waren vorhanden.
			Isolierte Kartoffelzellen	35,0	414,0	101,0	22,94	0,0641	6,47	6,41	0,0602	6,08	6,02	17,51	
II. Fr.-St. M-er. Neurosis ventr.	96	84	Norm. Stuhl (ohne Stärke)	—	109,0	16,0	14,67	0,06712	1,073	6,71	0,0648	1,008	6,48	—	idem
Hyperaciditas.			Weizen	50,0	208,0	56,0	26,92	0,0672	3,56	6,72	0,0631	3,34	6,31	6,68	
			Reis	50,0	204,0	54,0	26,47	0,0574	3,09	5,74	0,0539	2,904	5,39	5,8	
			Kartoffel	50,0	185,0	75,0	40,54	0,1887	14,15	18,87	0,1673	13,3	16,73	26,6	
			Isolierte Kartoffelzellen	30,0	198,0	40,5	20,45	0,1174	4,75	11,74	0,1103	4,46	11,03	14,86	
II. M.-St. Z-mn. Hepatitis oc.;	64	43	Norm. Stuhl (ohne Stärke)	—	287,0	57,0	19,86	0,04917	2,802	4,91	0,0462	2,63	4,62	—	Nach Weizenstärke wurden im Kot nur vereinzelte Stärkekörner gefunden.
Cirrhosis hep. incipiens. Icterus			Weizen	50,0	305,5	61,0	19,96	0,0502	3,078	5,02	0,0471	2,89	4,71	5,98	

Hyperazidität entweder gänzlich fehlt oder nur in äusserst geringer Menge vorkommt. Es wäre also möglich, dass bei Hyperazidität infolge verminderter Produktion von Pankreassaft eine schlechtere Stärkeaussnutzung im Darm stattfindet.

So stimmen die Ergebnisse der chemischen Kotuntersuchung bei Kranken mit Hyperazidität mit denjenigen der Untersuchungen über das Verhalten des Magensaftes zur Stärkeverdauung vollständig überein.

Was nun die mikroskopische Untersuchung des Kotes, der von den 4 genannten Patienten stammte, betrifft, so konnten in demselben trotz der chemisch vermehrten Kohlehydratwerte nie unverdaute Stärkekörner gefunden werden, mit Ausnahme des Kotes von Z., in welchem nach Darreichung von Weizenstärke ganz minimale Quantitäten unverdauter Stärkekörner mikroskopisch sichtbar waren. Dabei war der Ausnutzungskoeffizient der Stärke gerade in diesem Falle eher etwas höher als bei den übrigen. Es ist aber möglich, dass das Ergebnis der chemischen Analyse hier ungenau ist.

Sehr interessant ist der Umstand, dass nach Darreichung von isolierten Kartoffelzellen im Kote von Patienten mit Hyperazidität entweder gar keine oder nur wenige unverdaute Zellen vorhanden waren, während gleichzeitig viele Kartoffelstärkekörner gefunden wurden. Es liegt nahe, daraus den Schluss zu ziehen, dass die Zellulose von diesen Kranken besser verdaut wird, aber die Zahl meiner diesbezüglichen Versuche ist dazu zu klein. Immerhin ist bemerkenswert, dass in fast allen 4 Fällen nach Darreichung von gewöhnlicher Kartoffelstärke der Kot mehr Kohlehydrate enthielt, als nach Darreichung von isolierten Kartoffelzellen.

Leider war ich nicht in der Lage, einen Patienten mit Hyperazidität zu untersuchen, der gleichzeitig an Obstipation litt. Es wäre interessant gewesen, die Verdauung von roher Stärke in einem solchen Falle festzustellen, da ein kürzeres oder längeres Verweilen von Stärke im Darme von Einfluss auf dieselbe sein könnte.

Nach Schmidt[1]) soll die Trockensubstanz des Kotes von einem gesunden Menschen ungefähr 24,04 pCt. betragen, unter meinen Patienten betrug dieselbe nur bei M-er. 25,81 pCt., d. h. der Stuhl war normal oder eine Spur härter als normal. Die übrigen Patienten wiesen einen niedrigeren Prozentgehalt an Trockensubstanz auf: M-sky. 20,85, O.: 19,4 und Z-mann 19,91.

Die Versuche an Patienten mit Anazidität oder Hypazidität des Magensaftes gibt umstehende Tabelle V wieder.

Aus den angeführten Zahlen ist ersichtlich, dass bei Hypazidität und Anazidität des Magensaftes die Verdauung roher Stärke verschiedener Herkunft gut, ja bedeutend besser als unter normalen Verhältnissen vor sich geht.

1) Schmidt und Strasburger, l. c. S. 15.

Tabelle V.

Name und Diagnose	Gesamtazidität	Freie HCl.	Stärkeart	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt) frisch	trock.	Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet in 1 g	im ganzen Kot	Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet in 1 g	im ganzen Kot	Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.	Bemerkungen
I. M.-St. W-ind.	6	0	Weizen	50,0	74,8	18,0	22,48	0,0402	0,723	4,02	0,0377	0,679	3,77	1,35	Nach Darreichung von Weizen-, Reis- u. Haferstärke waren im Kot keine Stärkekörner gefunden worden. Nach Kartoffelstärke dagegen waren im Kot viele Körner zu sehen. Nach Darreichung von isol. Kartoffelzellen wurden die letzteren im Kot fast ganz vermisst, auch Stärkekörner sind ganz wenig vorhanden.
Anaemia perniciosa, Achylia gastrica.			Hafer	50,0	207,0	26,5	12,08	0,046	1,219	4,6	0,0432	1,145	4,32	2,29	
			Reis	50,0	447,0	71,0	15,88	0,0398	2,826	3,98	0,0347	2,656	3,74	5,31	
			Kartoffel	50,0	145,0	25,0	17,24	0,10709	2,675	10,7	0,1015	2,524	10,1	5,058	
			Isol. Kartoffelzell.	20,0	173,0	42,0	24,27	0,0492	2,07	4,92	0,0463	1,945	4,63	9,72	
			Isol. Kartoffelzell.	40,0	217,0	49,0	22,58	0,065	3,188	6,5	0,0613	2,996	6,13	7,49	
I. M.-St. Zim-er.	13	0	Norm. Stuhl ...	—	291,0	61,0	20,96	0,0276	1,68	2,76	0,0259	1,57	2,59	—	Nach Darreichung von isol. Kartoffelzellen fehlen dieselben im Kot vollständig.
Anaemia.			Hafer	50,0	280,0	57,0	20,35	0,0328	1,86	3,28	0,0308	1,74	3,08	3,48	
Achylia gastr.			Kartoffel	50,0	311,0	111,0	35,69	0,0713	7,91	7,13	0,067	7,43	6,7	14,86	
			Isol. Kartoffelzell.	37,0	228,5	56,0	24,5	0,056	3,16	5,65	0,0531	2,97	5,31	8,03	
I. M.-St. P-tz.	21	0	Weizen	50,0	475,0	83,0	17,47	0,03426	2,843	3,42	0,0322	2,67	3,22	5,34	idem.
Achylia.			Hafer	50,0	135,0	28,0	20,89	0,0361	1,012	3,61	0,034	0,951	3,4	1,9	
Cancer ventr.			Kartoffel	50,0	401,0	79,0	19,7	0,07	5,53	7,0	0,0685	5,198	6,58	10,39	
II. Fr.-St. Mh-se.	16	4	Weizen	50,0	172,0	27,0	15,69	0,0587	1,687	5,87	0,0552	1,579	5,52	3,14	idem.
Hypochlorhyd.			Reis	50,0	134,0	26,0	19,4	0,0837	2,176	8,37	0,0786	2,04	7,86	4,08	
Endometritis.			Kartoffel	50,0	219,0	39,0	17,8	0,1416	5,52	14,16	0,1331	5,18	13,31	10,36	
I. M.-St. Z-ge.	14	0	Norm. Stuhl ...	—	140,5	20,5	14,59	0,0069	0,14	0,69	0,0064	0,13	0,64	—	idem.
Cirrhosis hep.			Weizen	50,0	365,0	51,0	16,71	0,0259	1,32	2,59	0,0243	1,24	2,43	2,48	
Anaciditas.			Hafer	50,0	519,0	70,0	13,48	0,0351	2,45	3,51	0,0329	2,3	3,29	4,6	
			Kartoffel	50,0	567,0	82,0	14,46	0,0761	6,24	7,61	0,0715	5,86	7,15	11,72	
			Isol. Kartoffelzell.	30,0	448,0	65,0	14,5	0,0428	2,77	4,28	0,0402	2,6	4,02	8,66	
II. M.-St. Sch-b.	0	0	Weizen	50,0	221,0	49,0	22,17	0,0138	0,67	1,38	0,0129	0,62	1,29	0,14	idem.
Carcin. ventr.			Kartoffel	50,0	345,0	83,0	24,34	0,08219	6,82	8,21	0,0772	6,41	7,72	12,82	
I. M.-St. Th-l.	11	0	Weizen	50,0	318,0	43,0	12,94	0,0524	2,25	5,24	0,0492	2,11	4,29	4,22	Nach Darreichung von Kartoffelzellen waren die letzteren im Kot fast ganz unverdaut vorhanden.
Anaciditas.	(HCl-		Kartoffel	30,0	238,0	34,0	14,28	0,1952	6,63	19,52	0,1834	6,33	18,34	21,1	
Enterit. chron.	Defizit		Isol. Kartoffelzell.	30,0	336,0	69,0	20,78	0,2936	20,25	29,36	0,2759	19,03	27,59	63,43	
(gastr. Diarrh.)	= −18)														
II. M.-St. Sch-k.	48	13	Weizen	50,0	313,0	85,0	28,05	0,0242	2,057	2,42	0,0227	1,93	2,27	3,86	idem.
Hypochlorhyd.			Isol. Kartoffelzell.	30,0	220,0	65,0	29,54	0,0428	2,77	4,28	0,0402	2,6	4,02	8,66	

Das ist nach dem, was wir bei der Hyperazidität ausgeführt haben, leicht verständlich, denn wir wissen, dass die Speichelwirkung im schwachsalzsauren Mageninhalt länger anhält, als im normalsaueren.

Es ist aber auch möglich, dass die bessere Stärkeausnutzung bei Anazidität durch eine intensivere Tätigkeit des Pankreas bedingt ist. In diesem Sinne sind die Ausführungen von Ehrmann und Lederer[1]) verwertbar. Auch in der Volhardschen[2]) Arbeit wird erwähnt, dass bei Achylie die Trypsinabsonderung gesteigert sein kann.

Die bessere Stärkeausnutzung trifft aber nur für die Fälle von normaler Darmentleerung oder von Obstipation zu. Gerade umgekehrt sind die Resultate in denjenigen Fällen, wo Diarrhoe mit Anazidität verbunden ist, ein Zustand, der nicht selten vorkommt (gastrogene Diarrhoe nach Ad. Schmidt).

Tabelle VI.

Name und Diagnose	Stärkeart	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt)		Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.
			frisch	trock.		in 1 g	im ganzen Kot		in 1 g	im ganzen Kot		
W-and.	Weizen . . .	50,0	74,8	18,0	22,84	0,04021	0,723	4,02	0,0377	0,679	3,77	1,35
Anaemia perniciosa,	Kartoffel . . .	50,0	145,0	25,0	17,24	0,10709	2,675	10,7	0,10156	2,524	10,1	5,05
Achylia gastr. Obstipation	Isolierte Kartoffelzellen .	20,0	173,0	42,0	24,27	0,0492	2,07	4,92	0,0463	1,945	4,63	9,72
Th-l.	Weizen . . .	50,0	318,0	43,0	12,94	0,0524	2,25	5,24	0,0492	2,11	4,92	4,32
Achylia gastr. Enteritis chr.	Kartoffel . . .	30,0	238,0	34,0	14,28	0,1952	6 63	19,52	0,1834	6,33	18,34	21,1
(Gastrogene Diarrhoe)	Isolierte Kartoffelzellen .	30,0	336,0	69,0	20,78	0,2936	20,25	29,36	0,2759	19,03	27,59	63,43

Die vorstehende Tabelle VI demonstriert diesen Unterschied. Bei dem Patienten W-and. bestand Achylia gastrica mit Obstipation und es war die Stärkeausnutzung sehr gut. Dagegen bestand bei dem zweiten Patienten neben der Achylie eine Diarrhoe (gastrogene Diarrhoe), und es ist die Stärkeverdauung in diesem Falle eine sehr schlechte, ganz besonders die der isolierten Kartoffelzellen. Schon bei der makroskopischen Besichtigung der Stühle von diesen beiden Patienten zeigte sich zwischen beiden ein grosser Unterschied: der Kot des ersten Patienten war von normalem Aussehen und normaler Konsistenz, während der Stuhl des zweiten Patienten eine weisslich-gekörnte breiige Masse darstellte, die bei mikroskopischer Untersuchung aus lauter isolierten Kartoffelzellen bestand.

1) Ehrmann und Lederer, l. c.

2) Volhard, Ueber die Untersuchung des Pankreassaftes beim Menschen und eine Methode der quantitativen Trypsinbestimmung. Münch. med. Wochenschr. No. 9. 1907. S. 403.

Nach Ad. Schmidt und Strasburger verdaut der Darm des Obstipierten Zellulose besser als der normale Darm. Die Arbeit von Lohrisch[1]) hat den Beweis dafür erbracht. Was die schlechte Ausnutzung von Stärke bei Achylia gastrica mit Diarrhoe betrifft, so kann man diese Erscheinung am einfachsten als Folge der zu raschen Passage derselben durch den Darm erklären.

Tabelle VII gibt die Versuche an einem Patienten mit Icterus gravis (Tumor pancreatis malignus) wieder.

Tabelle VII.

Name und Diagnose	Stärkeart	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt)		Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.
			frisch	trock.		in 1 g	im ganzen Kot		in 1 g	im ganzen Kot		
II. M.-St. K-ppe.	Weizen . . .	50,0	420,0	91,0	21,78	0,08	7,32	8,0	0,0752	6,88	7,52	13,76
Icterus grav.	Hafer	50,0	431,0	76,0	17,63	0,0653	4,966	6,53	0,061	4,688	6,1	9.33
Tumor pancr. malignus?	Reis	50,0	463,0	74,5	16,07	0,0586	4,365	5,86	0,055	4,103	5.5	8,2
	Kartoffel. . .	50,0	416,0	76,0	18,24	0,1761	13,38	17,61	0,1655	12,58	16,55	25,76
	Kartoffel. . .	50,0	659,0	91,0	13,8	0,2949	26,83	29,49	0,2772	25,22	27,72	50,44
Fr. HCl = 0 Gesamtazidität = 13.	Isolierte Kartoffelzellen .	10,0	580,0	75,0	12,93	0,2549	19,11	25,49	0,2396	17,96	23,96	191,1
Milchsäure = +.	Isolierte Kartoffelzellen .	30,0	706,0	114,0	16,14	0,2248	25,64	22,48	0,2113	24,108	21,13	80,36

Bemerkung: Nach jeder Stärkeart konnte man im Kot Stärkekörner finden. Nach Darreichung von Kartoffelstärke wurde die letztere massenhaft wieder im Kot gefunden. Isolierte Kartoffelzellen erscheinen fast gänzlich wieder in unverändertem Zustande. Nach Darreichung von isolierten Kartoffelzellen bekommen Pat. Durchfall. Besonders stark war Durchfall nach der ersten Darreichung der Zellen.

Sie demonstriert, wie schlecht die Verdauung und Resorption roher Stärke bei diesem Patienten vor sich geht. Während bei gesunden Individuen der Verlust an unverdauter Stärke nach Darreichung von 50 g roher Weizen-, Reis- oder Haferstärke sehr gering ist, bewegt sich derselbe bei diesem Patienten zwischen 8,2 und 13,76 pCt. Besonders schlecht aber geht die Verdauung und Resorption roher Kartoffelstärke und von isolierten Kartoffelzellen vor sich. Der Verlust an unverdauter Stärke schwankt in diesen Fällen zwischen 25,76 und 80,36 pCt., d. h. die Kartoffelstärke wird hier in Mengen von $^1/_4$ bis $^3/_4$ der dargereichten wieder ausgeschieden. Nach der ersten Darreichung der isolierten Kartoffelzellen erschien der Prozentgehalt an unverdauter Stärke im Kote direkt paradox, er betrug 191,1 pCt.! Erklärt kann dies natürlich nur so werden, dass infolge der erheblichen Diarrhoe auch die für gewöhnlich gut verdaulichen Kohlehydrate der Nahrung (Brot) mit ausgeschieden wurden.

Es ist nicht leicht zu sagen, was eigentlich die so schlechte Stärkeausnutzung bei unserem Patienten bedingt hat. Denn weder die vor-

1) Lohrisch, Der Vorgang der Zellulose- und Hemizelluloseverdauung beim Menschen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. V. Sonderabdruck.



handene Achylie, noch der vollständige Mangel an Galle im Darme können diese Erscheinung erklären, wie der Vergleich mit dem Patienten Z-ge. (Tabelle V) lehrte, welcher trotz seiner Achylie und seinem Ikterus (Cirrhosis hepatis) die ihm dargereichte Stärke sehr gut, ja sogar besser als unter normalen Verhältnissen ausgenutzt hat.

Die Ursache der schlechten Stärkeausnutzung beim Patienten K-pe. muss also in etwas anderem gesucht werden, und das ist sehr wahrscheinlich der Tumor pancreatis, welcher die Pankreassekretion beschränkte und der einen massenhaften Abgang unverdauter Fleischreste bewirkte.

Tabelle VIII.

Versuche an Patienten mit Gärungsdyspepsie.

Name und Diagnose	Stärkeart	Menge	Gesamtmenge des Kotes (mit Karmin gefärbt)		Prozentgehalt des Kotes an Trockensubstanz	Kohlehydrat als Zucker berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Kohlehydrat	Kohlehydrat als Stärke berechnet		Prozentgehalt des Trockenkotes an Stärke	Unverdaute Stärke in pCt.
			frisch	trock.		in 1 g	im ganzen Kot		in 1 g	im ganzen Kot		
I. Fr.-St. Sp-ung.	Weizen . . .	50,0	93.0	33,0	35,4	0,1138	3,75	11,38	0,106	3,52	10,6	7,04
Subaziditas. Gärungsdyspepsie.	Kartoffel . . .	50,0	299,0	87,5	38,2	0,1153	10,08	11,53	0,1083	9,47	10,83	18,94
Gesamtazidität = 33. Fr. HCl = 14.	Isolierte Kartoffelzellen .	30,0	212,0	84,0	39,62	0,1225	10,29	12,25	0,1151	9,69	11,51	32,23
Haupt-nn.	Weizen . . .	50,0	301,0	86,0	28,57	0,0992	8,53	9,92	0,0933	8,01	9,33	18,6
	Isolierte Kartoffelzellen .	30,0	221.0	40,0	18,1	0,2616	10,46	26,16	0,2459	9,83	24,59	32,76

Bemerkung: Nach Darreichung von Weizenstärke sind bei beiden Patienten keine Stärkekörner gefunden worden. Nach Darreichung von isolierten Kartoffelzellen wurden die letzteren in unverändertem Zustande wieder im Kot gefunden; man konnte dieselben schon einfach makroskopisch sehen.

Tabelle VIII zeigt, dass die Verdauung und Resorption von roher Stärke bei bestehender Gärungsdyspepsie ausserordentlich schlecht ist. Der Verlust an unverdauter Weizenstärke im Kote betrug bei dem Patienten Sp-ung. 7,04, beim Patienten Haupt-n. 18,6 pCt. Die Verdauung von Kartoffelstärke bei Sp-ung. ist gleichfalls sehr schlecht, noch schlechter bei beiden Patienten die Verdauung isolierter Kartoffelzellen (32 – 33 pCt. Verlust). Das ist verständlich, weil die Zellen Zellulose enthalten und die Zelluloseverdauung bei Gärungsdyspepsie besonders stark herabgesetzt ist (Schmidt, Lohrisch).

Zusammenfassung.

Ein Unterschied zwischen der Verdauung und Resorption von roher Weizen-, Hafer- und Reisstärke existiert nicht. Diese drei Stärkearten werden in Mengen von 50 g im Magendarmkanal des gesunden Menschen fast ohne Rest verdaut.



Rohe Kartoffelstärke wird etwa 2,5 bis 4 mal schlechter verdaut, als die drei oben erwähnten Stärkearten.

Besonders schlecht wird Kartoffelstärke verdaut und resorbiert, wenn dieselbe in Form von isolierten Kartoffelzellen mit erhaltener Zellulosemembran verabreicht wird.

Bei Hyperazidität des Magensaftes geht die Verdauung und Resorption von roher Stärke jeder Herkunft schlechter vor sich, als unter normalen Verhältnissen, dagegen ist es nicht ausgeschlossen, dass bei Hyperazidität des Magensaftes die Verdauung von Zellulose (isolierte Kartoffelzellen) relativ besser als bei normalem Säuregehalt des Magensaftes vor sich geht.

Bei Subazidität des Magensaftes geht die Verdauung von roher Stärke jeder Herkunft besser vor sich, als unter normalen Verhältnissen.

Besonders gut sind Verdauung und Resorption der rohen Stärke bei Subazidität des Magensaftes in Verbindung mit Obstipation.

Besteht bei Subazidität oder Anazidität des Magensaftes gleichzeitig Diarrhoe, so ist die Verdauung roher Stärke erheblich verschlechtert.

Bei Pankreassekretionsstörung ist die Verdauung roher Stärke und isolierter Kartoffelzellen ebenfalls stark beeinträchtigt.

Bei Gärungsdyspepsie geht die Verdauung roher Stärke in jeder Form bedeutend schlechter vor sich, als wenn dieselbe im gebackenen oder gekochten Zustande verabreicht wird. Ganz besonders schlecht werden isolierte Kartoffelzellen ausgenutzt.

XIV.

Der mandschurische Typhus, sein klinisches Bild und sein Erreger.

Von

Prof. **S. S. Botkin**[1]) (St. Petersburg) und Prof. **S. S. Simnitzki** (Kasan).

(Hierzu Tafel VI.)

Im Jahre 1904, als der Krieg zwischen Russland und Japan ausbrach, hat der eine von uns (S. S. Botkin), der als Verwalter der Medizinalabteilung des roten Kreuzes des Nordostrayons der operierenden Armee berufen worden und an Ort und Stelle (Stadt Nikolsk-Ussurijsk) als erster eingetroffen war, bald eine Infektionskrankheit bemerkt, die im fernen Osten vorkommt, deren Natur die Aerzte, welche ihre Heeresabteilungen begleiten, nicht genau bestimmen konnten, und die sie nach der Gesamtheit der klinischen Erscheinungen als Flecktyphus deuteten. Es versteht sich von selbst, dass das Auftreten von Flecktyphusvertretern der Sanitätsabteilungen sowohl als der Frontabteilungen der Heere ernste Befürchtungen einflösste, dass in der Armee eine Epidemie ausbrechen könnte, und dementsprechend bewirkte natürlich jeder an Flecktyphus erinnernde Fall eine ganze Reihe von Massnahmen und Konsultationen.

Die nähere Bekanntschaft mit einigen solchen Fällen liess zunächst Herrn Prof. S. S. Botkin, dann, nachdem der andere von uns an Ort und Stelle eingetroffen war, uns beide zu dem Schlusse gelangen, dass die in Rede stehende Erkrankung, welche in der Folge den Namen mandschurischer Typhus erhalten hat, nur eine äussere Aehnlichkeit mit dem Typhus exanthematicus habe und einer anderen Gruppe von Infektionskrankheiten zugerechnet werden müsse.

Die Verwaltung des bakteriologischen Zentrallaboratoriums des Roten Kreuzes des Nordostrayons der operierenden Armee und der therapeutischen Abteilung des Hospitals (750 Betten) der Kaufmannschen Gesellschaft des Roten Kreuzes (Prof. S. S. Simnitzki) gewährte die Möglichkeit, die Beobachtungen zu erweitern und eine Reihe von klinischen Untersuchungen behufts Eruierung der Eigentümlichkeiten der Erkrankung und Feststellung der Natur ihres Erregers vorzunehmen.

Wenn wir uns nun dem statistischen Material zuwenden, welches uns über die Frequenz der Typhus- und Pseudotyphuserkrankungen überhaupt, die in den Heeresabteilungen im fernen Osten während des

1) Wehmütige Erinnerung möge die letzte Arbeit des ausgezeichneten, früh verstorbenen russischen Klinikers begleiten. Die Red.



russisch-japanischen Krieges zur Beobachtung gelangt sind, Auskunft geben könnte, so müssen wir in dieser Beziehung zwei Berichte näher ins Auge fassen: 1. den Bericht von Kreindel, zusammengestellt nach den Angaben der Berichte der Hospitalärzte (Militärmedizinisches Journal. Juni-Juli 1908. Uebersicht der Erkrankungen in der mandschurischen Armee), und 2. den Bericht von Koslowski aus der statistischen Abteilung der Militärmedizinischen Hauptverwaltung (Militärmedizinisches Journal. 1908. Akut-infektiöse Krankheiten und Skorbut in der operierenden mandschurischen Armee). Typhus exanthematicus kommt zwar vor, wird aber als ausserordentlich seltene Erscheinung vermerkt; Abdominaltyphus dagegen war sehr verbreitet. Kreindel weist darauf hin, dass während der ganzen Kriegsperiode (gemäss den Berichten der Hospitalärzte) 21849 Fälle von abdominaltyphösen Erkrankungen registriert worden sind. Aus dieser Summe muss man ein Drittel auf Erkrankungen zurückführen, die dem Typhus ähnlich sind, oder an Typhus erinnern, weil die Seroreaktion von Gruber-Widal, wie die bezüglichen Untersuchungen ergeben haben, in Bezug auf den Bacillus typhi in 21 bis 39 pCt. negativ war (Beobachtungen von Dr. Matschinski, Arzt und Hygieniker bei der mandschurischen Armee). Wenn man diesen Umstand sowie auch den Hinweis Kreindels in Betracht zieht, dass in 1879 Fällen von der oben erwähnten Gesamtzahl der Typhuskranken Vermerke über die unbestimmte Natur der typhösen Erkrankung gemacht worden sind, so ist es nicht schwer, den Schluss daraus zu ziehen, dass unter der Gesamtmasse der Typhusfälle auch ziemlich viel Abarten vorkamen, und dass ein Teil derselben in den Rahmen der gewöhnlichen, uns bekannten Abarten von typhusähnlichen Infektionen nicht hineinpasste. Sehr deutlich geht dies aus der soliden Arbeit von Dr. W. A. Barykin (Paratyphöse Erkrankungen in der mandschurischen Armee. St. Petersburger Dissertation 1906) hervor. Indem er in 800 Fällen von typhusähnlichen Infektionskrankheiten bakteriologische Untersuchungen ausführte, konstatierte Verfasser in 75 Fällen Infektion mit Paratyphus B, in 11 Fällen Infektion mit Paratyphus A, in 6 Fällen Infektion mit Bacterium coli, in 13 Fällen gemischte Infektion mit Bacillus typhi und paratyphi B und in 2 Fällen gemischte Infektion mit Bacillus typhi und paratyphi A.

Wie aus den Berichten zu ersehen ist, war das Bild der abdominaltyphösen Erkrankungen auf dem Kriegsschauplatz im allgemeinen ein sehr buntes und wich in vieler Beziehung von den typischen Normen ab. Dies alles spricht dafür, dass man zu der Gruppe des Abdominaltyphus eine ganze Reihe von ihm verwandten Krankheiten rechnete. Da in den Berichten in der Rubrik, welche die Exantheme bei der abdominaltyphösen Infektion behandelt, eine Eigentümlichkeit mit Nachdruck hervorgehoben wird, welche, wie wir später sehen werden, dem mandschurischen Typhus eigen ist (es handelt sich hier um reichliche Eruption und Ausbreitung des Exanthems am ganzen Körper), so muss man annehmen, dass in-

mitten der typhusähnlichen Erkrankungen nicht selten auch der typische mandschurische Typhus vorkommt.

Bevor wir zur ausführlichen Schilderung des Bildes dieser Erkrankung und zur Erörterung ihrer Symptomatologie übergehen, halten wir es im Interesse einer besseren Orientierung für erforderlich, eine Reihe von Krankengeschichten unter Anfügung der Temperaturschwankungen mitzuteilen.

Krankengeschichten.

1. R. E., 22 Jahre alt, gemeiner Soldat des 6. Ostsibirischen Regiments, erkrankte plötzlich unter Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gliederreissen. Der Stuhl war vor der Erkrankung angehalten, seit einigen Tagen bestand allgemeines Unwohlsein. Die Untersuchung bei der am 7. Krankheitstage erfolgten Einlieferung ins Lazarett ergab folgendes: Halbbewusstloser Zustand, Klagen über Kopfschmerzen, Gliederreissen und Hitze.

Status praesens: Der Patient ist von mittlerer Statur und mässigem Ernährungszustand. Temperatur 40,1° C. Haut trocken. Am Körper diffuses, roseolaartiges, stellenweise petechiales Exanthem, das an den Beugestellen der Hände und an der vorderen Oberfläche der Brust und des Abdomens besonders reichlich ist. Lymphdrüsen nicht vergrössert. Gesichtshaut blass. Augenkonjunktiva injiziert. Zunge mit dunkelgrauem Belag dicht belegt. Zungenrand an der Zirkumferenz rot.

Die Perkussion ergibt: Vergrösserung der Herzdämpfung nach rechts bis zur L. mediana. Die übrigen Grenzen sind normal. Herztöne rein. Milz von der VII. Rippe palpabel, ziemlich weich. Leber gleichfalls palpabel. Meteorismus. Auskultation: In den Lungen diffuse trockene Rasselgeräusche (Rhonchi sonori et sibilantes). Die Palpation des Abdomens ergibt Schmerzhaftigkeit bei Druck in der Fossa iliaca dextra, und hier wird auch Gargouillement beobachtet. Puls 104 in der Minute, rhythmisch, deutlich dikrotisch. Im Harn Eiweiss nicht vorhanden. Diazoreaktion mässig ausgesprochen. Am 8., 9. und 10. Krankheitstage dasselbe Bild. Die Obstipation hält an (Klystiere), das Exanthem blasst teilweise ab. In den Lungen weniger Rasselgeräusche. Puls nach wie vor frequent, zählt 108 Schläge in der Minute, zeigt Andeutungen auf Dikrotie. 11. Krankheitstag: Das Exanthem blasst merkbar ab. Subjektives Befinden besser. Leichter Kopfschmerz, heftiges Gliederreissen und heftige Muskelschmerzen. Stuhlgang nach Klystier. Am 15. Krankheitstage war das Exanthem verschwunden. Hier und da bemerkt man an der Stelle der früheren Roseolen Abschilferung der Haut in kleinen Schüppchen. In den Lungen sind nur noch sehr wenige Rasselgeräusche zu hören Die Herzhypertrophie hat sich zurückgebildet, Puls 72 in der Minute. Es besteht Polyurie. Stuhlgang nach Klystier.

Im weiteren Verlauf folgende Komplikationen: Am 16. Tage Parotitis dextra et sinistra mit Uebergang in Eiterung, am 18. Tage Erysipelas faciei. Genesung. (Taf. VI, Kurve 1.)

2. T. M., 26 Jahre alt, Gemeiner des 6. Ostsibirischen Regiments, erkrankte plötzlich: Es stellte sich Schüttelfrost ein, dann gesellte sich Hitze hinzu, und der Patient musste sich wegen Schmerzen in den Knochen und Muskeln hinlegen. Am 3. Krankheitstage wurde er in das Lazarett eingeliefert.

Status praesens: Sensorium etwas getrübt, Temperatur 40,2° C. Haut trocken, heiss. Am ganzen Körper mässige Roseolaeruption. Schleimhäute injiziert, Zunge belegt. In den Lungen diffuse Rasselgeräusche. Herzgrenzen normal, Puls 100 in der Minute, ziemlich voll. Milz von der VIII. Rippe beginnend, wird beim Inspirium palpabel. Leber etwas vergrössert. Meteorismus. Bei der Palpation in der Fossa iliaca lässt sich besondere Schmerzhaftigkeit nicht nachweisen. Ab und zu Gargouillement. Obstipation. Im Harn Eiweiss nicht vorhanden.



Der weitere Verlauf der Krankheit war glatt. Das subjektive Befinden und der Schlaf waren befriedigend, die Temperatur sank allmählich und erreichte am 16. Krankheitstage normale Höhe. Der Puls hielt sich auf ca. 100 Schlägen in der Minute, erreichte bisweilen die Höhe von 120, ging aber mit dem Nachlassen der Temperatur auf 82 in der Minute herunter. Der Stuhl war meistenteils angehalten. Das Exanthem verschwand am 11.—12. Tage. Gegen Ende der Krankheit machte sich Polyurie bemerkbar. (Taf. VI, Kurve 2.)

3. K. I., 32 Jahre alt, Gemeiner des 6. Ostsibirischen Regiments, erkrankte vor ca. 8 Tagen plötzlich unter Schüttelfrost und Kopfschmerzen, sowie Schmerzen in den unteren Extremitäten. Am 9. Tage wurde er in das Lazarett eingeliefert.

Status praesens: Temperatur 40° C. Der Patient ist bei vollem Bewusstsein. Haut trocken, heiss. Am Körper sind Roseolen, ab und zu Petechien zerstreut. Die Schleimhäute sind stark injiziert. Die Zunge ist belegt. In den Lungen diffuse Rasselgeräusche. Herzgrenzen: Die rechte liegt fast an der L. sternalis dextra, die linke eine Querfingerbreite hinter der Brustwarze, die obere hinter der III. und IV. Rippe. An der Herzspitze ist systolisches Geräusch zu hören. Herztöne schwach, Puls 100. Milz vergrössert, beginnt an der VIII. Rippe und ragt $1^1/_2$ bis 2 Querfingerbreiten über den Rippenbogen hinaus. Die Leber ragt gleichfalls 2 Querfingerbreiten über den Arcus costalis hervor und ist schmerzhaft. Es bestehen starker Meteorismus (Obstipationen), Gargouillement und Schmerzen bei Druck in der Fossa iliaca dextra. Im Harn Eiweissspuren. Ehrlichsche Reaktion positiv, Urobilin vorhanden.

Von diesem Tage an begann sich bei dem Patienten nach und nach Schwäche zu entwickeln, das Bewusstsein trübte sich, die Herzkraft liess nach, die Pulsfrequenz stieg bis auf 120 in der Minute, es kamen Durchfälle hinzu. Trotzdem am 18. Krankheitstage ein vollständiger Abfall der Temperatur erfolgte, verfiel der Patient immer mehr und mehr und starb am 22. Krankheitstage unter Erscheinungen von Herzinsuffizienz und Schwäche.

Die Sektion war eine unvollständige. Wir mussten uns lediglich auf das Studium der Darmveränderungen beschränken, wobei wir feststellten: Hyperämie der Schleimhaut der unteren Abschnitte des Dünndarms, Schwellung der Schleimhaut, namentlich der Peyerschen Plaques, und an zwei Stellen ulzeröser Prozess in der Gegend der Plaques (Nekrose); die Mesenterialdrüsen waren etwas vergrössert. Die Milz und die Leber waren vergrössert, welk, mässig hyperämisch. (Taf. VI, Kurve 3.)

4. K. E., 22 Jahre alt, Gemeiner des 6. Ostsibirischen Regiments, erkrankte plötzlich vor 2 Tagen unter Schüttelfrost und Kopfschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen. Sensorium stark getrübt. Der Patient uriniert unter sich. Gesicht rot, Lippen trocken, belegt. Zunge gleichfalls trocken, belegt, an den Rändern rot. Puls 100—110 in der Minute. Haut trocken, heiss, ab und zu Roseolaexanthem. In den Lungen trockene Rasselgeräusche. Herzgrenzen normal, Herztöne rein. Milz von der VIII. Rippe beginnend, lässt sich nicht deutlich palpieren, die Palpation ist übrigens schmerzhaft. Leber nicht palpabel. Meteorismus (Obstipationen). Der Verlauf war glatt. Der Patient delirierte bisweilen, schlief mangelhaft, bald bestanden Diarrhöen, bald Obstipation. Das Exanthem war gering und blieb unmittelbar bis zum Abfall der Temperatur. Der Harn gab die Ehrlichsche Diazoreaktion. (Taf. VI, Kurve 4.)

5. K. P., 24 Jahre alt, Gemeiner des 6. ostsibirischen Schützenregiments, seit 2 Tagen krank. Die Krankheit begann mit Kopfschmerzen und solchem Reissen in den unteren Extremitäten, dass K. nicht imstande war, sich zu bewegen. Gleichzeitig stellten sich Schüttelfrost und Hitze ein. Gegenwärtig ist der Patient schwach, bei Bewusstsein. Puls 120 in der Minute. Haut heiss und trocken. Auf der Haut ist überall Roseolaexanthem zu sehen. Die Schleimhäute sind injiziert. In den Lungen



hört man trockene Rasselgeräusche. Das Herz ist etwas nach rechts gedehnt. Die Herztöne sind rein. Die Milz ist vergrössert, von der VIII. Rippe beginnend, palpabel, etwas hart und schmerzhaft. Die Leber ist kaum palpabel. Meteorismus (Obstipationen). Die rechte Fossa iliaca ist schmerzhaft. Hier hört man Gargouillement. Im Harn ist Eiweiss nicht vorhanden. Diazoreaktion negativ (am 8. Tage jedoch positiv). Glatter Krankheitsverlauf. Es wechselten Obstipationen und Diarrhoen miteinander ab. Das Exanthem verblieb bis zum vollständigen Temperaturabfall und sogar 2 Tage darüber hinaus. Der Temperaturabfall vollzog sich lytisch. (Taf. VI, Kurve 5.)

6. P. P., 24 Jahre alt, Gemeiner des 6. ostsibirischen Regiments, erkrankte vor 2 Tagen unter Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Hitze, zu denen sich dann Knochen- und Muskelschmerzen hinzugesellten.

Status bei der am 3. Krankheitstage erfolgten Aufnahme in das Hospital: Der Patient deliriert. Das Sensorium ist getrübt. Die Haut ist trocken und heiss. Am Körper hier und da Roseola. Puls 112, Temperatur 40,5°. Die Schleimhäute sind injiziert, die Zunge ist belegt, in den Lungen hört man überall trockene Rasselgeräusche. Die Herzgrenzen sind unverändert, die Herztöne sind rein, der Puls ist dikrotisch, 112 in der Minute. Milz und Leber sind palpabel und schmerzhaft. Meteorismus. Es bestehen Schmerzen in der rechten Fossa iliaca. Obstipation. Im Harn Eiweissspuren. Der weitere Verlauf war glatt ohne Komplikationen. Das Exanthem war geringfügig und verblieb bis zum 17. Krankheitstage. Der Stuhl war angehalten. Der Temperaturabfall vollzog sich lytisch. Der Patient litt an Schlaflosigkeit. Am 9. Tage stellte sich positive Diazoreaktion ein. (Taf. VI, Kurve 6.)

7. M. O., 24 Jahre alt, Bombardier der 1. Batterie der 2. ostsibirischen Artillerie-Schützenbrigade, erkrankte vor 4 Tagen (29. Mai 1904) plötzlich unter Hitze, Schüttelfrost, Schmerzen in den Beinmuskeln, sowie unter Kopfschmerzen.

Bei der am 6. Tage erfolgten Aufnahme in das Nikolski-Lokallazarett wurde folgender Status konstatiert: Der Patient ist bei vollem Bewusstsein. Er klagt über Kopfschmerzen sowie über Schmerzen im ganzen Körper. Die Zunge ist mit dichtem, dunklem Belag belegt. Die Haut ist trocken und heiss. Am ganzen Körper, die Extremitäten und selbst das Gesicht nicht ausgeschlossen, befindet sich ein kleines Roseolaexanthem, stellenweise sind Petechien zu sehen. In den Lungen hier und da pfeifendes Geräusch; das Herz ist nicht erweitert. Die Herztöne sind etwas gedämpft. Puls 104 in der Minute, dikrotisch. Die Milz ist vergrössert (VII. Rippe), palpabel, hart und schmerzhaft. Abdomen eingezogen, Schmerzen und Gargouillement in der Ileozökalgegend sind nicht vorhanden. Die Leber ist kaum palpabel. Obstipation. Im Harn Eiweissspuren. Verlauf der Temperatur: 2. 6. abends 39,9; 3. 6. morgens 39,7, abends 40,0; 4. 6. 39,2—39,8; 5. 6. 38,8—39,2; 6. 6. 38,7—38,0, 7. 6. 37,5 bis 36,0; 8. 6. 36,6—36,0 usw. Die Kopfschmerzen liessen allmählich nach. Von seiten des Darmkanals bestanden bald Obstipation, bald flüssiger Stuhl 1—2 mal täglich. Das Exanthem verschwand nach und nach, und am 9. 6. waren nur noch hier und da abschilfernde Fleckchen zu sehen.

8. G. T., 23 Jahre alt, Kanonier der 1. Batterie der 2. ostsibirischen Artillerie-Schützenbrigade, erkrankte am 2. Juni 1904. Es stellten sich Kopfschmerzen und Reissen in den unteren Extremitäten ein, es bestanden Schüttelfrost und Hitze, Schweiss war nicht vorhanden; weder Obstipation noch Diarrhoe. Bis zum 8. Juni wurde der Patient ambulatorisch behandelt. Die Temperatur war bis auf 39,0—39,7 erhöht.

Am 8. Juni wurde der Patient in das Nikolski-Lokallazarett eingeliefert, da sich reichliches Petechien- sowie Roseolaexanthem auf den unteren Extremitäten, auf dem Rücken, auf der Brust und auf dem Abdomen, namentlich aber an den Armen, zeigte und die Diagnose auf Typhus exanthematicus gestellt wurde.



Status praesens im Krankenhause: Sensorium frei, der Patient klagt über Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Hitze (Temperatur 40,1). Haut trocken, heiss mit Petechien- sowie Roseolaexanthem bedeckt. In den Lungen hier und da pfeifende Geräusche. Das Herz ist nicht erweitert. Die Herztöne sind rein; Puls 108 in der Minute, dikrotisch. Milz von der VII. Rippe beginnend, deutlich palpabel, ragt zwei Querfingerbreiten über den Rippenrand hervor, schmerzhaft. Die Leber ist gleichfalls palpabel, das Abdomen ist nicht aufgetrieben. Die Fossa ileocoecalis ist nicht schmerzhaft. Im Harn Eiweissspuren. Ehrlichsche Diazoreaktion positiv. Glatter Verlauf. Die Temperatur fiel lytisch zum 12. Juni ab. Zur selben Zeit verschwand auch das Exanthem. Der Darm funktionierte selbständig.

9. A. P., 25 Jahre alt, Gemeiner der 1. Batterie der 2. ostsibirischen Artillerie-Schützenbrigade, erkrankte am 5. Juni 1904 abends unter Schüttelfrost, Hitze und Schmerzen in sämtlichen Knochen. Am 8. Juni wurde er in das Nikolskische Lokallazarett eingeliefert.

Status praesens: Der Patient klagt über Kopfschmerzen. Haut heiss und trocken, überall Roseolen, hier und da Petechien. Abdomen eingezogen, Zunge nicht belegt. Von seiten der Lungen und des Herzens nichts Abnormes. Puls 108 in der Minute, dikrotisch. Milz von der VIII. Rippe beginnend, kaum palpabel. Leber nicht palpabel. Die Palpation des Abdomens ist schmerzhaft. In der Fossa ileocoecalis weder Gargouillement noch Schmerzen. Man vermutete Typhus exanthematicus. Der weitere Verlauf war glatt. Der Temperaturabfall vollzog sich lytisch. Das Exanthem verschwand am 12. Die Temperatur fiel am 13. ab und stieg nicht mehr wieder. Das Bewusstsein war während der ganzen Zeit erhalten. Von Seiten des Darmkanals bestand Neigung zur Obstipation [1]).

10. E. D. A., 27 Jahre alt, Arzt des Simbirskischen Lazaretts, erkrankte plötzlich am 20. Juni 1904. Er klagte des Morgens über Unwohlsein, der Appetit war mangelhaft. Des Abends stellten sich Schmerzen im Hinterhaupt ein; er ging früh zu Bett und schlief rasch ein, stöhnte und warf sich aber die ganze Zeit herum. Um 8 Uhr abends war es nicht möglich, den Patienten zu wecken. Er befand sich in bewusstlosem Zustande; bald stellten sich klonische Krämpfe in den unteren Extremitäten ein; man bemerkte Kontraktur des Nackens. Die Augenlider waren spastisch geschlossen. Der Puls war fadenförmig und zählte bis 140 Schläge in der Minute. Herzklopfen mit Aussetzen. Dieser Zustand dauerte etwa 2 Stunden, dann kam der Patient zu sich und konnte sich des Geschehenen nicht erinnern. Die Haut war feucht, der Puls wurde gleichmässig, die Temperatur betrug 38,4°. Die Untersuchung ergab 2 Roseolen auf der Haut der Brust und 1 Roseole in der Regio epigastrica. Abdomen weich und in der Regio coecalis etwas schmerzhaft.

Am 21. 6. Temperatur morgens 37,2°. Der Patient schlief gut und fühlte sich ziemlich wohl. Puls 90, gleichmässig; Stuhl normal. Temperatur abends 37,2°.

Am 22. 6. Temperatur 37,0°, Puls 102. Das subjektive Befinden war so gut, dass der Patient das Bett verliess. Um 12 Uhr mittags wurde einer Roseole Blut behufs Untersuchung entnommen. Gegen 3 Uhr begann der Patient wieder zu frösteln. Er schlief ein und erwachte nach $1-1^1/_2$ Stunden mit Kopfschmerzen und hochgradigem allgemeinem Unwohlsein. Temperatur abends 39,8°. Abdomen etwas aufgetrieben. Die Palpation ergibt in der Fossa ileocoecalis dextra Schmerzhaftigkeit und Gargouillement. Milz, vom VII. Interkostalraum beginnend, palpabel. Zunge belegt, feucht Kein Stuhl. Auf der Haut sind noch einige roseolaartige Flecke zu sehen.

1) Die Patienten 7, 8, 9 erkrankten fast gleichzeitig, nachdem sie aus einem chinesischen Dörfchen zurückgekehrt waren, wohin sie geschickt wurden, und wo sie 4 Tage lang sich mangelhaft ernährten und schlechtes Wasser tranken. Sie erzählten nach ihrer Rückkehr, dass in diesem Dörfchen viele Kranke vorhanden waren.



23. 6. Temperatur morgens 38,5⁰. Der Patient hat in der Nacht unruhig geschlafen. Bei der Palpation sind die Schmerzen im Abdomen ziemlich stark ausgeprägt. Die Milz ist vergrössert und ragt 2 Querfingerbreiten über den Arcus costalis hinaus. Die Leber ist gleichfalls etwas palpabel. Puls 88 in der Minute. Temperatur abends 38,7⁰. Stuhl nach Verabreichung eines Abführmittels.

24. 6. Temperatur morgens 38,3⁰. Der Patient hat schlecht geschlafen. Er klagt über Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit und Vergesslichkeit. Die Stühle sind flüssig, der Stuhlgang ist schmerzhaft. Puls 100 in der Minute, schwach, dikrotisch. Gegen 4 Uhr Frösteln. Temperatur abends 39,1⁰.

25. 6. Temperatur morgens 38,9⁰. Reichliche Eruption von Roseolen auf der Haut des Abdomens, der Brust, der oberen und unteren Extremitäten bis zu den Händen. Status typhosus: Delirien. Stühle flüssig. Puls 104, dikrotisch. Die Milz ragt über 3 Querfingerbreiten über den Arcus costalis hinaus. Temperatur abends 40,2⁰.

26. 6. Temperatur morgens 39,7⁰. Noch stärkere Eruption von Roseolen auf den Schenkeln, stellenweise am Körper Petechien. Zunge stark belegt. Meteorismus. Puls 100, schwach, Herz erweitert. Temperatur abends 40,0⁰.

27. 6. Temperatur morgens 39,4⁰. Somnolenz, Delirien, hochgradiger Kräfteverfall. Einmaliger flüssiger Stuhl. Temperatur abends 39,6⁰. Puls 110.

28. 6. Status idem. Temperatur morgens 39,3⁰, abends 39,2⁰.

29. 6. Temperatur morgens 39,1⁰. Status idem. Stellenweise blasst das Exanthem ab (wird blau).

30. 6. Temperatur morgens 38,8⁰, Puls 110 mit Aussetzen. Herztöne schwach, an der Herzspitze systolisches Geräusch. Sehr starke Depression. Temperatur abends 39,4⁰.

1. 7. Temperatur morgens 39,2⁰. Des Nachts hat der Patient fast gar nicht geschlafen. Das Exanthem ist bedeutend blasser geworden und teilweise verschwunden. Die Milz hat sich verkleinert. Temperatur abends 39,3⁰. Delirien.

2. 7. Das Exanthem ist fast verschwunden. Es sind hier und da kleine blaue Flecke geblieben. Status idem. Temperatur morgens 39,3⁰, abends 39,0⁰. Puls 108, schwach.

3. 7. Des Nachts hat der Patient geschwitzt. Temperatur morgens 37,7⁰, Status typhosus stark ausgesprochen. Exanthem fast nicht vorhanden. Puls fadenförmig, 72 in der Minute. Abends stieg die Temperatur bis auf 39,3⁰.

4. 7. Temperatur morgens 37,8⁰. Schlaf ruhiger, Delirien geringer. Bedeutende Depression. Puls 80 in der Minute. Stuhl flüssig, Stuhlgang schmerzhaft. Milz bedeutend kleiner und weniger schmerzhaft. Zunge etwas reiner. Temperatur abends 39,0⁰.

5. 7. Temperatur morgens 36,7⁰. Puls 80. Schlaf gut, subjektives Allgemeinbefinden besser. Abdomen weniger aufgetrieben und empfindlich, Stuhl angehalten. Temperatur abends 37,5⁰.

6. 7. Temperatur morgens 35,8, abends 36,7⁰. Die nachfolgende Genesung vollzog sich glatt, jedoch blieb längere Zeit Schwäche bestehen. Zeitweise stellten sich trotz normaler Temperatur Delirien ein. Vom

26. 7. begann vollständige und rasche Wiederherstellung. (Taf. VI, Kurve 7.)

11. P. W., 27 Jahre alt, erkrankte vor 4 Tagen plötzlich unter Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Hitze. Die Erscheinungen von seiten des Darmkanals waren normal, die Temperatur war gesteigert. Der Patient wurde in das Nikolskische Lokallazarett aufgenommen.

Status bei der Aufnahme: Der Patient ist von mässigem Körperbau und ebensolchem Ernährungszustand. Auf der Haut ist knappes roseolaartiges Exanthem zu sehen. Die Temperatur ist gesteigert. Von seiten der Lungen und des Herzens nichts Abnormes. Die Milz ist perkutorisch vergrössert. Die Leber ist ohne nachweisbare



Veränderungen. Das Abdomen ist aufgetrieben, in der rechten Fossa iliaca besteht Gargouillement. Temperatur 39,6°, Puls 104. Im weiteren Verlauf wurden notiert: Schlaflosigkeit, Delirien, Neigung zu Diarrhöe, Meteorismus, Schmerzen in der Ileozökalgegend. Das Exanthem nahm bald zu, bald verschwand es. Definitiv verschwand es am 11. Krankheitstage. Die Milz war vergrössert und ragte um $1^1/_2$—2 Querfingerbreiten über den Rippenrand hinaus. Puls 100—110 in der Minute. Zweimaliges Erbrechen. Die Temperatur blieb bis zum 11. Krankheitstage bis auf 38,0—39,0° erhöht, dann machte sie am 11. und 12. Tage zwei grosse Exkursionen und kehrte zur Norm zurück. Glatter Verlauf der Genesung. (Taf. VI, Kurve 8.)

12. A. L., 29 Jahre alt, Arzt der Kaufmannschen Abteilung des Roten Kreuzes, erkrankte am 20. Juli 1904 abends, nachdem er ein Bad genommen hatte. Er verspürte allgemeines Unwohlsein und Schwäche. Die Temperatur stieg bis auf 38,1° C.

21. 7. Temperatur morgens 37,5°. Der Patient klagt über Zerschlagenheit. Gegen Abend nahm die Schwäche zu. Es stellten sich Kopfschmerzen ein. Die Temperatur stieg auf 38,5°. Stuhl angehalten. Abdomen etwas schmerzhaft, namentlich in der Fossa iliaca dextra. Milz von VIII. Rippe beginnend, etwas palpabel. Puls 110.

22. 7. Die Schwäche hat zugenommen. Es stellten sich Rücken-, Muskel- sowie Gelenkschmerzen ein, desgleichen Schmerzen an den Austrittsstellen der Lumbalnerven. Die Kopfschmerzen waren sehr heftig. Es bestand Uebelkeit. Stuhl angehalten, Milz deutlich palpabel.

23. 7. Abends zeigten sich auf der Haut der Brust und der Beugestellen roseolaartige kleine Flecken.

24. 7. Des Nachts Delirien, hochgradige Schwäche und Kopfschmerzen. Zunge trocken, belegt, Stuhl nach Kalomeldarreichung. Gegen Abend zeigte sich am ganzen Körper, besonders aber an den oberen Extremitäten, ein starkes Exanthem.

25. 7. Status idem.

26. 7. Die Roseolaeruption hält an, stellenweise sind Petechien zu sehen. Obstipation. Sensorium nach einem Wannenbad etwas freier.

27. 7. Abdomen aufgetrieben, schmerzhaft. Milz von der VII. Rippe beginnend. Die Roseola blasst stellenweise ab. Kopfschmerzen und Schwäche nach wie vor. Stuhl angehalten.

28. 7. Die Roseolen sind verblasst, stellenweise verschwunden. Die Milz ist etwas palpabel. Widalsche Seroreaction 1 : 40 negativ.

29. 7. Milz nicht palpabel. Temperatur normal. Das Exanthem ist verschwunden. Die Genesung vollzog sich nun glatt, die Schwäche hielt relativ lange an[1]). (Taf. VI, Kurve 9.)

13. J. G. A., 31 Jahre alt, Tagelöhner, erkrankte vor 8 Tagen im Nachtasyl plötzlich: Abends heftiger Schüttelfrost, dann kam Hitze, zu der sich allgemeine Schwäche und Kopfschmerzen hinzugesellten. Am vierten Tage bemerkte man am Körper eine Eruption von kleinen roten Flecken. Am 8. Tage stellte sich heftiges Nasenbluten ein, am 9. Tage wurde der Patient in das Zentralkrankenhaus zu Charbin eingeliefert, wo bei der Untersuchung in das Krankenprotokoll folgendes eingetragen wurde: Roseolaartiges und petechiales Exanthem am ganzen Körper. Haut trocken und heiss, Zunge belegt. In den Lungen diffuse trockene und feuchte Rasselgeräusche. Milz vergrössert. Leber gleichfalls palpabel. Abdomen aufgetrieben, nicht schmerzhaft. In der Fossa iliaca dextra Gargouillement. Herzgrenzen normal. Puls dikrotisch, 100 in der Minute. Sensorium frei. Stuhl spontan, breiartig. Der weitere Verlauf gestaltete sich folgendermassen: Geringer Husten, Stuhl spontan 1—2 mal täglich, etwas flüssig. Im Harn Eiweissspuren. Am 12. Tage begann das Exanthem abzublassen; wenn es verschwand, liess es Pigmentfleckchen zurück. Der Puls war dikrotisch, die

1) Der Patient hat vor 4 Jahren echten Typhus exanthematicus überstanden.



Milz verringerte sich allmählich. Am 15. Tage stellte sich gegen abend ziemlich starker Schweiss ein, am 16. Tage sank die Temperatur, das Exanthem verschwand, es stellte sich Appetit ein, die Gemütsstimmung besserte sich. Der Patient schwitzte etwas. Stuhl einmal täglich, flüssig. Am 17. Tage Temperaturabfall bis 36,1° C. und von diesem Tage ab ging die Genesung glatt von statten.[1]) (Taf. VI, Kurve 10.)

14. N. S. P., 40 Jahre alt, Tagelöhner, seit einer Woche krank. Er erkrankte innerhalb zweier Tage. Es stellten sich allmählich Hitze, Kopfschmerzen und allgemeine Schwäche ein. Am dritten Tage bemerkte er am ganzen Körper und an den Extremitäten einen Ausschlag. Bei der am 8. Tage erfolgten Aufnahme in das Zentralkrankenhaus zu Charbin wurde im Krankenprotokoll folgendes notiert: Allgemeiner Ernährungszustand befriedigend, Sensorium frei, Haut trocken, heiss; am ganzen Körper hellrotes roseola-petechiales Exanthem, das besonders reichlich auf dem Rücken und den Beugeflächen der Extremitäten ist. Von seiten der inneren Organe: In den Lungen diffuse trockene Rasselgeräusche. Herzgrenzen normal. Herztöne rein. Puls leicht dikrotisch, 98—100 in der Minute. Milz vergrössert. Leber nicht deutlich palpabel. Meteorismus (Obstipation). Der weitere Verlauf bot nichts Besonderes. Am 10. Tage brach des Nachts Schweiss aus. Das Exanthem verblasste. Morgens Temperatur 36,0°. Von diesem Tage ab glatte Genesung. (Taf. VI, Kurve 11.)

15. Ch. S. S., 44 Jahre alt, Tagelöhner, wurde wie der vorige Patient aus dem Nachtasyl in das Zentralkrankenhaus zu Charbin am 10. Tage eingeliefert. Er klagte über allgemeine Schwäche, Hitze und Schmerzen in den Extremitäten; bis zum letzten Tage hielt er sich noch einigermassen, dann musste er sich hinlegen. Die Krankheit hatte plötzlich mit heftigem Schüttelfrost begonnen, an dessen Stelle dann Hitze trat. Am 2. Tage fiel der Patient, als er des Morgens den Versuch machte, aus dem Bette zu steigen, in Ohnmacht. Die Hitze hielt hartnäckig an; in der Mitte der ersten Woche bemerkte der Patient am 3.—4. Krankheitstage am ganzen Körper einen Ausschlag. 10 Tage lang bis zur Aufnahme ins Krankenhaus hatte der Patient keinen Appetit, wohl aber starken Durst. 1—2 mal täglich flüssiger Stuhl. Bei der Aufnahme in das Krankenhaus wurden in das Krankenprotokoll folgende anamnestische Angaben eingetragen: Alkoholismus. Vor 4 Jahren irgend eine fieberhafte Erkrankung, die ca. $1^1/_2$ Monate gedauert haben soll (nach den Angaben des Patienten dürfte es sich um etwas Typhusähnliches gehandelt haben).

Status praesens: Haut blass, mit Roseolen und Petechien bedeckt. Atmung oberflächlich und frequent, 32 Züge in der Minute, Temperatur 39,2°. Puls 100 in der Minute, schwach, von verschiedener Beschaffenheit. In den Lungen lassen sich hinten und unten Stauungserscheinungen konstatieren. Stellenweise hört man trockene Rasselgeräusche. Das Herz ist nach rechts bis zur rechten Sternallinie, links $1—1^1/_2$ Querfinger breit über die linke Mamillarlinie hinaus erweitert. Herzspitzenstoss im V. Interkostalraum. Leber unbedeutend vergrössert, ragt über den Arcus costalis hervor und ist bei der Palpation schmerzhaft. Milz vergrössert, palpabel, von weicher Konsistenz, schmerzhaft. Abdomen aufgetrieben, in der Fossa iliaca dextra Gargouillement. Im Harn Eiweissspuren. Ehrlichsche Diazoreaktion positiv. Am 11. Tage nahm der Husten zu. Es zeigte sich schleimig-eitriges Sputum. Sensorium getrübt, Delirien leichten Grades. Am 12. Tage begann das Exanthem abzublassen. Die Delirien nahmen zu, es stellten sich ziemlich starke Kopfschmerzen ein, der Husten nahm ab. Stuhl einmal, spontan, breiartig. Am 13. Tage liess der Husten nach. Der Auswurf entleerte sich leicht (unter dem Einflusse von Infusum Ipecacuanhae in Verbindung mit Narkotika). Das Exanthem ist noch mehr abgeblasst. Stuhl einmal. 14. Tag: Die Herztätigkeit ist besser. Die Herzdimensionen haben sich wesentlich verringert (Digalen). Am 15. Tage

1) Der Patient hat niemals an Typhus gelitten.



nachts Schweiss und Temperaturabfall von 38,4—35,6° (16. Krankheitstag morgens). Im weiteren Verlauf ging die Genesung rasch und glatt von statten. (Taf. VI, Kurve 12.)

16. Tsch. W. P., 33 Jahre alt, Arbeiter, aufgenommen in das Zentralkrankenhaus zu Charbin am 4. Krankheitstage. Er klagte bei der Aufnahme über Hitze, Schwäche und Kopfschmerzen. Zu Beginn der Krankheit wiederholter Schüttelfrost und Erbrechen. Die Hitze stellte sich am 2. Tage ein. Zu Schweissausbruch kam es nicht. Am 3. Tage bedeckte sich der Körper mit kleinen roten Flecken. Temperatur 40,7—40,1° C.

Status praesens: Sensorium etwas getrübt. Haut heiss, trocken, mit reichlichem roseolaartigem Exanthem bedeckt, stellenweise Petechien. In den Lungen trockene Rasselgeräusche. Herz etwas nach rechts erweitert. Herztöne etwas schwach. Puls 94 in der Minute. Milz von der VII. Rippe beginnend, palpabel. Leber schwach palpabel, schmerzhaft. Abdomen nicht aufgetrieben. In der Fossa iliaca dextra Gargouillement. Im Harn Eiweissspuren. Ehrlichsche Diazoreaktion positiv. Ueblicher weiterer Verlauf. Am 9. Tage hat sich die Anzahl der Roseolen wesentlich verringert. Die Roseolen selbst sind blasser geworden. Am 10. Tage waren sie nur noch in Form von pigmentierten Fleckchen zu sehen. Stuhl während der ganzen Zeit ununterbrochen spontan, 1—2mal täglich, etwas flüssig. Am 10. Tage abends brach Schweiss aus. Am 11. Tage sank die Temperatur von 39,8 bis 37,0°, abends stieg sie wieder auf 38,2, um am 12. Tage auf 35,5° zurückzugehen. Hierauf glatte und rasche Genesung. (Taf. VI, Kurve 13.)

17. Ch. I. P., 35 Jahre alt, wurde aus dem Gefängnis in das Zentralkrankenhaus zu Charbin eingeliefert, erkrankte plötzlich unter heftigem Schüttelfrost, der sich mehrere Male wiederholte. Es bestanden auch Erbrechen, Kopfschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten. In der Mitte der ersten Krankheitswoche zeigte sich auf dem ganzen Körper ein reichliches roseola-petechiales Exanthem. Es bestand Obstipation.

Die Untersuchung ergab: In den Lungen Erscheinungen von Bronchitis sicca. Herz nach rechts bis zur rechten Sternallinie, nach links bis zur linken Mamillarlinie erweitert. Puls 100 in der Minute, regelmässig. Herztöne etwas gedämpft. Milz vergrössert und schmerzhaft, Leber desgleichen. Abdomen aufgetrieben. In der Fossa iliaca dextra Gargouillement und gesteigerte Empfindlichkeit. Harn etwa 500 ccm, Eiweissspuren. Die Krankheit verlief unter deprimiertem Zustande und Delirien. Das Fieber hielt sich bis zum 13. Krankheitstage, gab dann zwei Remissionen und kehrte am 15. Krankheitstage zur Norm zurück. Zu derselben Zeit verschwand auch das Exanthem. Es bestand Obstipation. Die Genesung vollzog sich glatt. (Taf. VI, Kurve 14.)

18. B. A. M., erkrankte im Gefängnis und wurde in das Zentralkrankenhaus zu Charbin eingeliefert. Er erkrankte innerhalb 3 Tage. Es fröstelte ihn, dann stellte sich Hitze ein, allmählich kamen Schwäche, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit hinzu. Am 4. Tage zeigte sich auf dem Körper, namentlich an den Beugeflächen, ein roseola-petechiales Exanthem.

Die Untersuchung im Krankenhause ergab: Bronchitiserscheinungen. Von seiten des Herzens geringe Erweiterung desselben nach rechts bis zur Medianlinie. Herztöne rein, von genügender Stärke. Puls 90 in der Minute, rhythmisch, dikrotisch. Milz von der VII. Rippe beginnend, ragt um zwei Querfingerbreiten über den Rippenrand hinaus, ist ziemlich derb, schmerzhaft. Die Leber ist gleichfalls palpabel. Meteorismus. In der Fossa iliaca dextra Gargouillement, hierselbst Schmerzhaftigkeit bei der Palpation. Stuhl 2—3mal täglich in Form von Erbsensuppe. Vom 8. Tage an hochgradige Trübung des Bewusstseins, Delirien. Im Harn zeitweise Eiweissspuren. Am 14. bis 15. Tage Erblassen des Exanthems. Die Temperatur kehrte am 18. Krankheitstage zur Norm zurück. Die Milz begann sich vom 12. Krankheitstage ab zu verringern und war am 15. Tage nicht mehr palpabel. Glatter Verlauf der Genesung. (Taf. VI, Kurve 15.)

19. A. J. K., Student der Kaiserlichen Militärmedizinischen Akademie, 20 Jahre alt, erkrankte am 15. 10. 1906 unter Kopfschmerzen, allgemeiner Schwäche und Zerschlagenheit, Schmerzen im ganzen Körper, Uebelkeit und Hitze. Am 18. wurde er in die therapeutische Abteilung der Klinik aufgenommen. Er klagt über allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen sowie Schmerzen im ganzen Körper, Husten, Schnupfen und hohe Temperatur (40,7° C). Als Kind will der Patient Masern und Windpocken überstanden haben, häufig an Influenza erkrankt gewesen sein.

Die Untersuchung ergab: Sensorium getrübt. Die Haut fühlt sich sehr heiss an und ist trocken. Lymphdrüsen nicht palpabel. Zunge stark belegt, trocken, an den Rändern rot. In den Lungen rechts an der L. axillaris posterior in der Höhe des Angulus scapulae spärliche feuchte Rasselgeräusche. In der linken Lunge hier und da pfeifende Rasselgeräusche. Herzgrenzen normal. Puls 100, rhythmisch. Milz von der VIII. Rippe beginnend, in Seitenlage des Patienten palpabel. Leber nicht palpabel. Abdomen aufgetrieben, in der Fossa ileocoecalis Gargouillement. Im Harn Eiweiss und Zucker nicht vorhanden. Diazoreaktion schwach ausgesprochen. Am 6. Tage zeigte sich Roseola, zunächst in geringer Quantität, unter Schüttelfrost, in den folgenden Tagen nahm die Roseola rasch zu und zeigte sich selbst auf den Händen und auf dem Gesicht. Das Sensorium war ziemlich stark getrübt. Stuhl flüssig, in Form von Erbsensuppe. Puls deutlich dikrotisch. Die Milz vergrösserte sich. Die Diazoreaktion wurde sehr intensiv. Bis zum 2. 11. wurde Eruption von neuen Roseolen beobachtet, hierauf begann das Exanthem unter allmählicher Besserung sämtlicher Symptome abzublassen. Gegen Ende der Krankheit wurde Polyurie beobachtet. (Taf. VI, Kurve 16.)

Wenn uns auch 70 Beobachtungen zur Verfügung stehen, so halten wir doch die mitgeteilten Beispiele für genügend, da das Krankheitsbild so gleichartig ist, die Details sich voneinander so wenig unterscheiden, dass wir es für überflüssig erachten, sämtliche Fälle mitzuteilen. Es sei erwähnt, dass die mitgeteilten Beobachtungen in bakteriologischer Beziehung eingehend untersucht worden sind und ohne weiteres als Material zur Zusammenstellung eines Gesamtbildes des in Rede stehenden Krankheitsprozesses verwertet werden können.

Aus den mitgeteilten Fällen geht hervor, dass die neue, unter dem Namen mandschurischer Typhus begriffene Krankheit einen vollständig abgeschlossenen Typus (Morbus sui generis) darstellt. Die Krankheit begann plötzlich unter Schüttelfrost, der sich bisweilen wiederholte, unter Hitze; ab und zu wurde Erbrechen beobachtet. Hierauf gesellten sich Kopfschmerzen, Schmerzen in den unteren Extremitäten und im ganzen Körper hinzu. Relativ sehr selten wurde langsamere Entwicklung der Krankheit innerhalb 3—5 Tagen beobachtet. Gewöhnlich erreichte die Temperatur sehr rasch die hohen Zahlen von 39,0—40,0° C. Sie behielt den Charakter von Febris continua, indem sie geringe Schwankungen in den Grenzen von 1°, selten grössere, gab. Dann erfolgte am 9. bis 15. Krankheitstage ein Abfall der Temperatur, entweder in Form einer kritischen Kurve (cf. Taf. VI, Kurve 3, 4, 10), wobei sie bisweilen innerhalb zweier Tage die Norm erreichte, eine gebrochene Linie erzeugend, oder aber der Abfall der Temperatur vollzog sich lytisch mit einer Tendenz zu einem derartigen Abfall, dass die Morgentemperatur von Tag zu Tag



höher als die Abendtemperatur war, bis sie schliesslich die Norm erreichte (cf. Taf. VI, Kurve 5, 6).

Eine sehr charakteristische Erscheinung für mandschurischen Typhus ist die Eruption von kleinen roseolaartigen und petechialen Fleckchen. Gewöhnlich stellen sie sich am 3. bis 4. Krankheitstage entweder nach und nach oder plötzlich in Form einer reichlichen Eruption ein. Bisweilen ist die Eruption übrigens geringfügig. Die Eruption breitet sich über den ganzen Körper aus und verschont weder die Extremitäten, noch selbst das Gesicht; besonders häufig findet man eine dichtere Gruppierung der Eruption auf den Beugeflächen. In manchen Fällen erreichen die Fleckchen die Grösse des Durchmessers eines Hanfkorns und sogar darüber; sie zeigen papulösen Charakter; die Petechien erreichen bisweilen die Grösse des Durchmessers einer Erbse. Die Eruption ist in den ersten Tagen besonders intensiv; sie wird auch im weiteren Verlauf der Krankheit wahrgenommen, jedoch nicht mehr in so bedeutendem Grade. Gewöhnlich verblasst die Eruption bald, um zwei bis drei Tage vor dem Abfall der Temperatur zu verschwinden. Ab und zu bleiben blasse, stellenweise abschilfernde Fleckchen zurück, die in den ersten Tagen des fieberlosen Stadiums rasch und spurlos verschwinden. Die Haut ist gewöhnlich trocken, heiss, ist aber gegen Ende der Krankheit im Stadium des Temperaturabfalls nicht selten mit einem Anflug von Schweiss bedeckt, bisweilen wird sogar bedeutender Schweiss beobachtet.

Die klinischen Symptome von seiten des Magendarmkanals bieten nichts besonders Charakteristisches dar. Die Krankheit wird bisweilen von Diarrhöen begleitet, in anderen Fällen besteht Neigung zu Obstipation. Wenn erstere Erscheinung besteht, so ist der Stuhl entweder breiartig oder mehr flüssig, wobei er zeitweise an flüssiges Erbsenpurée erinnert. Meteorismus wird in vielen Fällen beobachtet. Er hält sich aber stets in mässigen Grenzen; bisweilen wird im Gegenteil Eingezogenheit des Abdomens beobachtet, wenn auch diese Erscheinung selten beobachtet wurde. Spontane Bauchschmerzen wurden mit Ausnahme von 1—2 Fällen, in denen diese Erscheinung nach dem Stuhlgang einzutreten pflegte, gewöhnlich nicht beobachtet; die Palpation war wenig schmerzhaft, und wenn Schmerzen bestanden, so handelte es sich um die rechte Fossa iliaca, wo auch Gargouillement wahrzunehmen war. Darmblutungen wurden in keinem einzigen Falle beobachtet.

Die Milz war in sämtlichen Fällen geschwollen und palpabel; das konnte man schon in den ersten Tagen der Erkrankung konstatieren. Bei der Palpation war sie in der Mehrzahl der Fälle etwas hart, häufig liess sich der Milzbrand leicht bestimmen; die Palpation war nicht selten schmerzhaft.

Die Leber war gleichfalls geschwollen, wenn auch in geringerem Grade, und nicht immer palpabel.



Was den Magen betrifft, so wurden mit Ausnahme von Appetitlosigkeit und von (sehr selten) Erbrechen irgendwelche besonderen Erscheinungen nicht beobachtet.

Die Veränderungen in der Mundhöhle bestanden in Trockenheit der Lippen und der Zunge, im Belegtsein der Zunge (grauer, dunkler Belag), wobei die Zungenränder ihre rote Farbe behielten (typhöse Zunge). Angina haben wir nicht beobachtet und nur einmal (1. Fall) wurde beiderseitige Entzündung der Glandulae parotis beobachtet.

Von seiten der Atmungsorgane wurden häufige Bronchitiden diffuser Natur, Stauungserscheinungen in den unteren hinteren Abschnitten der Lunge bei schwacher Tätigkeit des Herzens bzw. des rechten Ventrikels beobachtet, bisweilen auch kleinere Herde katarrhalisch-pneumonischer Natur. Husten in mehr oder minder hohem Grade bot eine gewöhnliche Erscheinung; er war bisweilen trocken, bisweilen von geringer Absonderung von schleimigem oder schleimig-eitrigem Sputum begleitet. Kehlkopfaffektionen wurden nicht beobachtet. Nasenblutungen waren gleichfalls eine äusserst seltene Erscheinung.

Was den Einfluss der Krankheit auf das Nervensystem betrifft, so muss vor allem hervorgehoben werden, dass leichtere Trübung des Sensoriums nicht selten beobachtet wurde; in manchen Fällen erreichte diese Erscheinung sehr bedeutende Grade, indem sie sich fast bis zum soporösen Zustand steigerte. Bisweilen wurden Delirien konstatiert; relativ selten wurden motorische Störungen in Form von Zuckungen in den Muskeln des Gesichts und der Extremitäten wahrgenommen. Die Extremitäten zeigten bisweilen Tremor. Kopfschmerzen fehlten selten, bei manchen Kranken waren sie sehr heftig. Einmal wurden meningitische Symptome (Nackenkontraktur, Nackenschmerzen usw.) beobachtet (Fall 10).

Von seiten der Muskeln und der Knochen wurde sehr häufig heftige Schmerzhaftigkeit konstatiert, wobei der Schmerz in den Muskeln und in den Knochen der unteren Extremitäten lokalisiert bzw. intensiver ausgesprochen war.

Von seiten der Blutzirkulation wurde bisweilen Erweiterung des ganzen Herzens oder des rechten Ventrikels, etwas gedämpfte Töne, systolisches Geräusch an der Herzspitze notiert. Der Puls zeigte gewöhnlich eine gesteigerte Frequenz, wenn er auch einigermassen der Temperatur, wie das gewöhnlich bei Abdominaltyphus beobachtet wird, nicht entsprach. Als sehr häufige Erscheinung muss die Dikrotie des Pulses bezeichnet werden (cf. die sphygmographische Kurve vom Pat. No. 19).

Von seiten des Blutes wurden in zwei Fällen, in denen eine Zählung der roten und der weissen Blutkörperchen vorgenommen wurde, keine besonderen Abweichungen von der Norm festgestellt. In bezug auf die Leukozyten muss man sagen, dass die Zahl derselben auf der Höhe der Krankheit sogar geringer war als in der Norm (5600 bzw. 6100 statt der üblichen 8000—10000 in 1 ccm Blut).



Von seiten des Urogenitalsystems trat Albuminurie in Erscheinung, wobei jedoch von der Beschaffenheit des Harns irgendwelche Anhaltspunkte für die Annahme einer beginnenden Nephritis nicht abgeleitet werden konnten (Fehlen von Zylindern und von Epithel der Harnkanälchen).

Auch hier findet, wie bei Typhus, zunächst eine Verringerung der Harnausscheidung statt. Dann aber tritt mit der fortschreitenden Besserung der allgemeinen Erscheinungen bzw. mit dem Fortschreiten der Genesung Diurese ein.

Die Diazoreaktion fiel in den Fällen, in denen dieselbe vorgenommen wurde, bisweilen sogar schon in ersten Krankheitstagen (4.—5.) positiv aus.

Die in Rede stehende Krankheit wurde, wovon sich der Leser schon bei oberflächlicher Uebersicht der Fälle von selbst hat überzeugen können, epidemisch beobachtet, da beispielsweise im 6. Ostsibirischen Schützenregiment gleichzeitig einige Fälle (1, 2, 3, 4, 5, 6) vorgekommen sind. Von besonderem Interesse ist ferner die von uns in Bezug auf drei Soldaten der 1. Batterie der 2. Ostsibirischen Schützenbrigade gemachte Beobachtung. Diese drei Soldaten erkrankten fast gleichzeitig, nachdem sie aus einem chinesischen Dörfchen zurückgekehrt waren, wohin sie sich begeben hatten, um Proviant zu holen (Fälle 7, 8, 9). Ein gleiches Auftreten von Epidemien, die den Charakter von Hausepidemien hatten, hat auch Dr. W. A. Barykin festgestellt, dem wir bei dieser Gelegenheit unseren aufrichtigsten Dank für das uns zur Verfügung gestellte, sehr wertvolle und sorgfältig bearbeitete Material bezüglich der uns interessierenden Fälle aussprechen. Er hat das Aufflackern von kleinen Epidemien in Charbin (im Nachtasyl, im Gefängnis) beobachtet. Die Frage des Vorkommens von epidemischer Ausbreitung des mandschurischen Typhus steht somit augenscheinlich ausser Zweifel. Jedoch muss man hinsichtlich der Grösse der in Rede stehenden Epidemie selbst beim gründlichsten Nachforschen mittels Befragens der Aerzte, die identische Krankheitsfälle beobachteten, vorläufig zu dem Schlusse gelangen, dass die in Rede stehende Epidemie eine besondere Entwicklung nicht erreichte. Dr. G. G. Naumow hat auf dem Kongress der Aerzte des Roten Kreuzes in Nikolsk-Ussurijsk (September 1904), auf dem unter anderem auch diese Frage diskutiert wurde, darauf hingewiesen, dass in Charbin gewöhnlich um Mitte August typhoide Erkrankungen von der beschriebenen Form auftreten, ohne besondere Ausbreitung zu erreichen. Andererseits bezeugt eine ganze Reihe von Aerzten, die in den verschiedenen Orten des Ussurijskgebietes und in der Mandschurei wirksam sind, dass auch sie Gelegenheit haben, solche, allerdings meist sporadische Fälle zu beobachten (N. I. Sacharow, A. A. Oschman, I. A. Heiking, N. A. Stachowski u. a.). Ausserdem berichtet über ebensolche Erkrankungen der japanische Arzt Horiuchi.

Die in Rede stehende Krankheit ist keine spezifische Krankheit des fernen Ostens, weil sie, wie das Studium dieser Frage ergibt, auch in



Petersburg, und zwar in der Klinik des Herrn Prof. S. S. Botkin, zweimal konstatiert wurde (Fall von S. S. Simnitzki, Russki Wratsch 1907, No. 49, und Fall von Dr. I. I. Manuchin). Diese Beobachtungen sind ein sicherer Beweis dafür, dass derartige Erkrankungen auch in Russland vorkommen, und man muss annehmen, dass diese Erkrankung, eben weil man weder ihr Krankheitsbild noch ihre Aetiologie kennt, der Gesamtgruppe der typhoiden Erkrankungen zugezählt wird, welche in der letzten Zeit dank den modernen Fortschritten der Bakteriologie und der Serodiagnostik in Untergruppen zu zerfallen beginnt (paratyphöse Erkrankungen A, B und Infektionen durch den Kolibacillus: Kolibazillosen).

Nun wir den Charakter der Erkrankung kennen gelernt haben und zu dem Schlusse gelangt sind, dass dieselbe eine Infektionskrankheit sui generis darstellt, sind wir eo ipso auch zu dem Schlusse gelangt, dass die Natur des Erregers derselben aufgeklärt, d. h., dass die Krankheit auch bakteriologisch erforscht werden müsse. Dank dem Umstande, dass dem einen von uns (S. S. Simnitzki) das ihm unterstellte bakteriologische Laboratorium des Roten Kreuzes zur Verfügung stand, ging er an das eingehende Studium dieser sehr interessanten und wichtigen Frage heran.

Vor allem sei darauf hingewiesen, dass in sämtlichen Fällen der in Rede stehenden Erkrankung Blut zum Zwecke der Gewinnung von Serum entnommen wurde, welches dann in verlöteten Röhrchen aufbewahrt wurde, da der eine von uns bei der im bakteriologischen Laboratorium vorgenommenen serologischen Nachprüfung der auf typhoide Erkrankungen gestellten Diagnose mittels der Gruber-Widalschen Reaktion bemerkt hat, dass das Serum der betreffenden Kranken in sämtlichen Krankheitsfällen gegenüber den Eberthschen Bazillen, den Paratyphusbazillen A und B, sowie gegenüber den Kolibazillen einen sehr geringen Agglutinationstiter hatte.

Die Ueberreste des zu diesem Zwecke nicht verbrauchten Serums wurden sorgfältig aufbewahrt, um im Falle der Entdeckung des Erregers der neuen Krankheit geprüft zu werden.

Schon der Umstand, dass das Serum von unseren Kranken immerhin eine unbedeutende agglutinierende Fähigkeit gegenüber den Erregern der Gruppe der typhoiden Erkrankungen (Bacillus typhi abdominalis, Bacilli paratyphi A und B, Bacterium coli) besass, brachte in denjenigen Fällen, in denen anamnestisch irgendwelche überstandenen typhoiden Erkrankungen nicht zu eruieren waren, unwillkürlich auf den Gedanken, dass eine Verwandtschaft zwischen diesen Infektionen möglicherweise bestehen könne.

Derselbe Umstand wies auch den Weg zur Erforschung der Natur der Infektion an. Bekanntlich ist das beste, reinste und rascheste Verfahren zur Gewinnung der Erreger der Gruppe der typhoiden Infektionen in Reinkultur dasjenige, mit dem Blut der Kranken zu gewisser Zeit bei grosser Verdünnung Bouillon zu beschicken; infolgedessen wurde auch für unsere Zwecke dieses Verfahren angewendet. Das Blut wurde, wie es bei der Untersuchung der Frage des Vorkommens von Typhusbakterien im Blut empfohlen wurde, sowohl der Roseola wie auch der Vene der Ellbogenbeuge entnommen: im ersteren Falle mittels Einstichs und Ueber-



impfung von einigen (2—3) Bluttropfen mittels einer sterilen Glaspipette in Reagenzgläschen mit 10 ccm Fleischpeptonbouillon, im zweiten Falle wurden gewöhnlich 5—10 ccm Blut entnommen und die gesamte Quantität in Erlenmeyersche Kolben mit 100–200 ccm Fleischpeptonbouillon gebracht.

Das erste Mal gelang es (am 24. Juni 1904) auf die oben beschriebene Weise, eine Reinkultur sowohl aus dem Blute einer auf dem Vorderarm befindlichen Roseola wie auch aus dem Blute der Vene der Ellbogenbeuge zu gewinnen. Während des ersten Tages nach der Beschickung blieb das Medium unverändert, und erst von der Mitte des zweiten Tages begann es trübe zu werden. Die bakteriologische Untersuchung ergab, dass man es mit einem sehr beweglichen Bazillus zu tun hatte, der mit Fortsätzen versehen war (vier und darüber). Die Gruber-Widalsche Reaktion (Agglutination) dieser Kultur sowohl mit dem Serum des betreffenden Kranken wie auch mit demjenigen anderer derartiger Kranken zeigte, dass kein Zweifel bestand, dass wir es mit einem spezifischen Verhalten der Sera des entdeckten Bakteriums und des Bakteriums den Sera gegenüber, die von mit mandschurischem Typhus behafteten Patienten gewonnen waren, zu tun hatten, d. h., dass der wirkliche Infektionserreger gezüchtet war. Von diesem Augenblicke wurde die Untersuchung zahlreicher Fälle mittels des beschriebenen Verfahrens vorgenommen, und zwar stets mit positivem Resultat. Es stellte sich dabei heraus, dass vom Augenblick des Auftretens der Roseolen die Bakterien im Blute mehrere (5—8) Tage verbleiben. Innerhalb dieser Periode ist es relativ leicht, eine Kultur darzustellen. Später wird die Darstellung derselben schwierig: es ist mehr Blut, auch eine grössere Anzahl von Impfungen erforderlich, sodass es den Anschein hat, als ob das Blut ärmer an Bakterien würde. Vielleicht wird die Annahme zutreffend sein, dass es leichter ist, die Bakterien aus dem Blute des Kranken zu züchten, solange auf der Haut noch die Eruption von Roseolen zu sehen ist, worauf sich die Chancen auf Erfolg progressiv verringern.

Die Eigentümlichkeiten des Wachstums und der Natur des gezüchteten Mikroben wurden bereits im fernen Osten, soweit es die Verhältnisse des Laboratoriums gestatteten, in genügendem Grade erforscht. Es wurde dabei eine charakteristische Eigentümlichkeit wahrgenommen, nämlich die rasch eintretende Degeneration desselben. Gewöhnlich ging die Kultur nach einigen Ueberimpfungen innerhalb 1 bis $1^1/_2$ bis 2 Wochen zugrunde, trotz der Massnahmen zu ihrer Erhaltung (Durchleitung durch Tiere, Wahl der Nährmedien); dabei zeigten die Bazillen mit jeder neuen Ueberimpfung eine ganze Reihe von Involutionsformen in Form von kolbenartigen Auftreibungen am Ende, Hanteln usw. Bei der näheren Untersuchung der Morphologie wie auch der Biologie des isolierten Mikroorganismus wurde festgestellt, dass dieser Bazillus, der an Länge den Typhusbazillus übertrifft, feiner und zarter ist, eine sehr stark ausgeprägte



Beweglichkeit besitzt, und zwar dank seinem Bewegungsapparat, der aus vier und mehr Fortsätzen besteht; er färbt sich gut mit Anilinfarben, nach **Gram** aber nicht. Auf Bouillon wächst er relativ langsam und erzeugt erst am zweiten Tage eine Trübung; mit der Zeit zeigt sich auf der Oberfläche der Bouillon eine dünne, bisweilen regenbogenfarbig durchschimmernde Membran, während sich auf dem Boden des Reagenzgläschens ein geringer, lockerer Niederschlag sammelt. Auf Agar macht sich das Wachstum vor allem in Form einer Auftreibung der Kondensationsflüssigkeit bemerkbar, dann stellen sich kleine, durchschimmernde, runde Kolonien mit ziemlich regelmässiger Kontur ein; bei der Untersuchung unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrösserung (Leitz Oc. III, Obj. 2) bemerkt man in den Kolonien eine sehr schwach ausgesprochene, faserige Struktur mit feiner Körnung. Auf Gelatine vollzieht sich das Wachstum in derselben Weise, das Wachstum der Stichkulturen erinnert an dasjenige des Typhusbazillus; Gelatine verflüssigt den Mikroorganismus nicht, Milch koaguliert er langsam; bei Kultivierung in Medien, die Traubenzucker enthalten, findet Gasbildung nicht statt; auf Kartoffel ist ebenso wie bei Typhus Wachstum fast nicht wahrzunehmen. Bei der Untersuchung auf Indolbildung konnte man konstatieren, dass die Indolreaktion schon in den ersten Tagen (2.—5. Tag) des Wachstums positiv ausfällt; ausserdem wurde das Verhalten des entdeckten Mikroorganismus dem tierischen Organismus gegenüber geprüft, und es ergab sich dabei, dass zweitägige Kulturen, in einer Quantität von 0,3 ccm in die Bauchhöhle einer weissen Maus injiziert, dieselbe am zweiten Tage (gegen Ende desselben) töteten, jedoch nicht immer. Im positiven Falle fand man Bazillen im Blute der Maus.

Eine eingehendere Untersuchung unseres Mikroben wurde beim Studium des mandschurischen Typhus von Dr. W. A. **Barykin**[1]) vorgenommen, wobei es sich ergab, dass derselbe nach seinem Verhalten den speziellen Farbmedien gegenüber (v. **Mankowski**, **Conradi-Drigalski**, **Endo**, **Lentz**, **Klopstock**), sowie nach seinem Verhalten Lakmusmolke, Neutralrot-Agar gegenüber dem Bacillus typhi am nächsten steht. Indem er sich dem Bacillus typhi seinem Wachstum nach auf den oben erwähnten Medien nähert, unterscheidet er sich von demselben dadurch, dass er langsam Milch koaguliert und relativ rasch Indol bildet. Indem unser Mikroorganismus in Medien mit Traubenzucker Gas nicht bildet, unterscheidet er sich von der Gruppe der paratyphösen Bakterien. Auf diese Weise unterscheidet er sich auch morphologisch und nach dem Charakter der Veränderungen der Medien von den wahren Repräsentanten der Gruppe der Typho-Kolibakterien, wobei er immerhin einen gewissen Zusammenhang mit denselben behält; so koaguliert er beispielsweise Milch

1) Der sogenannte mandschurische Typhus und sein Erreger. Russki Wratsch. No. 2. 1909.



wie das Bacterium coli, der Bacillus paratyphi B, bewirkt aber keine Gasbildung in den Medien, die Traubenzucker enthalten usw.

Ueber den Mikroorganismus des mandschurischen Typhus gibt es noch eine Arbeit des japanischen Arztes Horiuchi[1]). Dieser Autor hat sich bei der Beschreibung einer der von uns beobachteten ähnlichen Erkrankung gleichfalls mit der bakteriologischen Untersuchung der Natur des Krankheitserregers befasst, wobei er hervorhebt, dass es ihm weder aus dem Blute noch aus der Milz, sowohl zu Lebzeiten wie auch nach dem Tode der Kranken kein einziges Mal gelungen ist, den Mikroorganismus zu kultivieren. Dagegen fand sich letzterer in den Fäzes bei Aussaat auf den Medien von Endo und Conradi-Drigalski; einmal wurde der Mikroorganismus aus dem Harn gezüchtet. Unter Berücksichtigung der von Horiuchi gegebenen Charakteristik des Mikroorganismus und Gegenüberstellung der Unterscheidungsmerkmale des Wachstums desselben auf Spezialmedien mit dem Wachstum des von uns entdeckten Mikroorganismus, des Bacillus typhi, der beiden Repräsentanten der paratyphösen Gruppe (Bacillus paratyphi A und B) und des Bacterium coli gelangt W. A. Barykin zu dem Schluss, dass der Mikroorganismus von Horiuchi der Bacillus paratyphi B ist. Jedenfalls ist für uns der Umstand, dass es Horiuchi kein einziges Mal gelungen ist, Bakterien aus dem Blute zu züchten, in hohem Grade sonderbar und wenig verständlich.

Schon bei der ursprünglichen Untersuchung der Blutsera von mit mandschurischem Typhus behafteten Patienten in Bezug auf die Gruber-Widalsche Reaktion stiess man, wie oben erwähnt, zu der Zeit, zu der der Mikroorganismus noch unbekannt war, auf folgende Erscheinung: Das Blutserum von mit mandschurischem Typhus behafteten Patienten besass von der zweiten Woche an einen Agglutinationstiter, wenn auch geringen Grades (1 : 25—30), dem Bacillus typhi, dem Bacillus paratyphi A, dem Bacillus paratyphi B und dem Bacterium coli gegenüber. Als der Mikroorganismus entdeckt wurde, wurde mehrmals eine vergleichende Gegenüberstellung des Agglutinationstiters des Blutserums von an mandschurischem Typhus leidenden Patienten mit dem Bacillus typhi mandschurici, Bacillus typhi abdominalis, Bacillus paratyphi A, Bacillus paratyphi B und Bacterium coli vorgenommen, und zwar stets mit positivem Resultat, wobei aber das exklusive Verhalten des Serums des Patienten dem kultivierten Mikroorganismus gegenüber stets in den Vordergrund trat. Während der Mikroorganismus des mandschurischen Typhus bei einer Verdünnung von 1 : 100, 200, 300 usw. bis 1000—5000 und darüber sich vollständig agglutinierte, trat Immobilisierung des Bacillus typhi, Bacillus paratyphi A und B, Bacterium coli erst bei

1) Ueber einen neuen Bazillus als Erreger eines exanthematischen Fiebers in der Mandschurei während des japanisch-russischen Krieges. Zentralbl. f. Bakteriol. usw. Bd. XLVI. H. 7. S. 586—594.



einer Verdünnung von 1 : 40 ein, und das erst nach einer Stunde und obendrein noch unvollständig.

Als Beispiel könnte der in der Klinik von Prof. S. S. Botkin zu St. Petersburg eingehend untersuchte Fall[1]) herangezogen werden, wo am 9. Krankheitstage das Blutserum des mit mandschurischem Typhus behafteten Patienten agglutinierte:

Bac. typhi	1 : 10 schwach (1 : 30 —)
Bac. paratyphi A	1 : 20 schwach (1 : 40 —)
Bac. paratyphi B	1 : 20 schwach (1 : 40 —)
Bact. coli	1 : 10 schwach (1 : 20 —)
Bac. typhi mand.	1 : 40 ziemlich deutlich.

Am 16. Krankheitstage:

Bac. typhi	1 : 30; 1 : 50 Spuren
Bac. paratyphi A	1 : 30; 1 : 50 unvollständig
Bac. paratyphi B	1 : 40; 1 : 50 unvollständig
Bact. coli	1 : 25; 1 : 40 sehr schwach
Bac. typhi mand.	1 : 1000 vollständige Agglutination.

Am 20. Krankheitstage:

Bac. typhi	1 : 30; 1 : 40 sehr bedeutend
Bac. paratyphi A	1 : 40
Bac. paratyphi B	1 : 50
Bact. coli	1 : 40
Bac. typhi mand.	1 : 1000; 1 : 2000 ziemlich stark.

Am 29. Krankheitstage:

Bac. typhi	1 : 40
Bac. paratyphi A	1 : 40
Bac. paratyphi B	1 : 50
Bact. coli	1 : 30
Bac. typhi mand.	1 : 1500.

Aehnliche Wechselbeziehungen wurden auch von Dr. W. A. Barykin festgestellt.

Diese Erscheinung muss man als eine Gruppen- oder Familienagglutination (Pfaundler) betrachten. Diese Reaktion spricht für das Vorhandensein eines gewissen Grades von Affinität zwischen den oben erwähnten Bakterien. Als diese Erscheinung bemerkt und dann eingehend erforscht wurde, wurde es notwendig, auch die anderen Eigenschaften der Sera von mit den in Rede stehenden Affektionen behafteten Patienten näher kennen zu lernen.

Zu diesem Zwecke wurde in demselben Falle von mandschurischem Typhus eine systematische Untersuchung der Reaktion der Komplement-

1) S. S. Simnitzki, Zur Frage der Gruppen-Immunkörper im Blutserum bei typhösen und typhoiden Infektionen. Russki Wratsch. 1907. No. 49.



Abweichung nach Bordet-Gengou vorgenommen. Man hoffte auf diese Weise die Frage der Spezifizität des Mikroorganismus zu bestätigen. Der Versuchsmodus war folgender: Man nahm Blutserum vom mit mandschurischem Typhus behafteten Patienten, inaktivierte dasselbe durch Erhitzung bis auf 55—56°C innerhalb 30—45 Minuten; als Antigene wurden Bac. typhi mandschurici, abdominalis, paratyphi A und B, Bact. coli und als Komplement nicht angewärmtes Serum vom normalen Tiere verwendet. Die Mischungen wurden in bestimmten Proportionen in den Brutschrank gebracht, hierauf wurde „hämolytisches System", das heisst eine gewisse Quantität mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschener roter Blutkörperchen des Tieres und eine gewisse Quantität inaktivierten spezifisch-hämolytischen Serums hinzugefügt; die Mischung wurde wiederum für eine Stunde in den Brutschrank gebracht, und hierauf wurden die Erscheinungen der Hämolyse in Serien von Röhrchen mit der oben erwähnten Doppelmischung[1]) studiert. Es ergab sich dabei, dass im Serum des mit mandschurischem Typhus behafteten Patienten Immunkörper allen erwähnten Bakterien gegenüber gefunden wurden, wobei aber die Reaktion der Komplementabweichung (Reaktion von Bordet-Gengou) dem entdeckten Mikroorganismus gegenüber weit intensiver war. Diese Beobachtung bestätigte wiederum erstens, dass der entdeckte Mikroorganismus tatsächlich der Krankheitserreger des mandschurischen Typhus ist, zweitens dass er seinen biologischen Eigenschaften nach zu der Gruppe der coli-typhösen Mikroorganismen gehört.

Hier wurde zum ersten Male bemerkt, dass ähnlich der Gruppen- oder Familienagglutination Pfaundlers eine Erscheinung besteht, die man als Gruppen- oder Familienimmunkörper bezeichnen könnte, deren Wesen und Natur beim weiteren Studium dieser neuen Frage[2]) in der Lehre der Immunität erforscht wurde.

Was das pathologisch-anatomische Bild betrifft, so sind wir nicht in der Lage, besondere Details darüber zu bringen, da das Material, welches von einer einzigen Sektion herrührte, nicht nach allen Richtungen hin eingehend untersucht wurde, ganz abgesehen davon, dass die Sektion wegen Umständen, die ausserhalb unserer Machtvollkommenheit lagen, keine vollständige sein konnte. Nichtsdestoweniger sei darauf hingewiesen, dass in den Därmen folgende Veränderungen gefunden wurden: Hyperämie der Schleimhaut der unteren Abschnitte des Dünndarms, namentlich der Peyerschen Plaques, und an zwei Stellen ulzeröser Prozess in der Gegend der Plaques (Nekrose); die Mesenterialdrüsen waren schwach vergrössert. Die Milz und die Leber waren vergrössert, welk und mässig blutreich. Horiuchi, der zwei Sektionen hatte, bemerkt, dass Veränderungen nur im Darm vorhanden waren. Im unteren Drittel des

1) Siehe S. Simnitzki, Russki Wratsch. 1907. No. 49.

2) Siehe S. Simnitzki, Ueber die Natur der Gruppenimmunkörper. Russki Wratsch. 1908. No. 33.



Dünndarms wurde leichte Schwelung der Peyerschen Plaques beobachtet, und einmal waren auch Veränderungen im Dickdarm vorhanden. Leider macht Verf. keine eingehenden Mitteilungen über den jeweiligen Krankheitstag, so dass es schwer ist, sowohl über den Charakter der von ihm beobachteten Erscheinungen als auch über die Zeit der Entwickelung derselben zu urteilen. Es sei unter anderem darauf hingewiesen, dass Horiuchi bei der in Rede stehenden Erkrankung einmal eine Darmblutung beobachtet hat.

Was den Krankheitsverlauf betrifft, so war derselbe, wie aus den mitgeteilten Krankengeschichten zu ersehen ist, in manchen Fällen schwer. Immerhin muss zugegeben werden, dass die Prognose quoad vitam et valetudinem completam gewöhnlich eine gute war, weil der Mortalitätsprozentsatz, wenigstens sofern es sich um unsere Beobachtungen handelt, geringfügig war. Da spezifische Mittel zur Behandlung nicht vorhanden waren, begnügten sich die Aerzte mit der rein symptomatischen Therapie.

Auf Grund des Studiums sowohl einzelner Krankheitsfälle als auch der epidemischen Verbreitung der Krankheit, desgleichen der bakteriologischen Seite der angeschnittenen Frage muss man zu dem einzigen Schlusse gelangen, dass die von uns beobachtete und beschriebene Erkrankung in der Gruppe der typhösen und dem Typhus verwandten Infektionen eine durchaus bestimmte klinische Physiognomie besitzt und infolgedessen als Morbus sui generis ausgesondert werden muss. Wenn auch kein Grund vorliegt, der in Rede stehenden Erkrankung die Bezeichnung „mandschurischer Typhus“ zu entziehen, so muss man doch im Auge behalten, dass dieselbe, worauf bereits hingewiesen wurde, auch in Russland vorkommt.



XV.

Aus der medizinischen Klinik der Akademie für praktische Medizin zu Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. A. Hoffmann).

Ueber die luetische Aortenerkrankung.

Von

Dr. **H. Grau,**

dirigierendem Arzte der Heilstätte Ronsdorf, früherem Assistenten der Klinik.

(Mit 1 Textfigur.)

Die Kenntniss einer syphilitischen Erkrankung der Aorta geht auf lange Zeit zurück. Schon Senac (1) erwähnt in seiner praktischen Abhandlung von den Krankheiten des Herzens, dass nach der Bemerkung des gelehrten Fermell die venerischen Krankheiten Ausdehnungen am Herzen verursachen: „Das venerische Gift dringt in die Eingeweide ein und frisst sie an". Er zitiert den Ausspruch Severins: „Das Gift bildet in den Arterien Pulsadergeschwülste". Die Beobachtung dieses möglichen Zusammenhanges hat dann im Laufe der Zeit manche Anfeindungen erfahren, sowohl von seiten der Pathologen als der inneren Kliniker — es braucht nur an O. Rosenbach erinnert zu werden. Heller (2) und seine Schüler waren es endlich, die in zahlreichen exakten Arbeiten den sicheren Nachweis erbrachten, dass in der Mehrzahl der Fälle der Aneurysmabildung als Ursache die Syphilis zu Grunde liegt. Ihre endgiltige Bestätigung hat diese Lehre dann durch die Wassermannsche Reaktion gefunden, die die Tatsache sicherstellte, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle Produkte eines syphilitischen Krankheitsprozesses im Kreislauf der Aneurysmatiker nachweisbar sind. Diese Tatsache ist mittlerweile Allgemeingut der Aerzte geworden.

Das Aneurysma ist, wie wir wissen, in diesen Fällen ein Symptom einer noch aktiven luetischen Erkrankung der Aortenwand. Diese Auffassung ist berechtigt schon wegen des anatomischen Befundes. Man sieht in der Wandung des Aneurysmasackes nicht nur Vernarbungsprozesse, sondern daneben vor allem auch mikroskopisch ausgedehnte Entzündungsherde in der Media, die einen noch aktiven Prozess beweisen.

Klinisch aber ist das Aneurysma, dessen Diagnose ja in den ausgesprochenen Fällen, vor allem an der Hand des Röntgenverfahrens, durchaus keine Schwierigkeiten macht, doch nur das Endstadium der Aortenerkrankung. Die Diagnose dieser Erkrankung selbst zu einer frühen Zeit wäre natürlich ungleich wichtiger als die ihres endlichen

Ausganges. Und doch ist die Aortitis noch viel zu wenig Gegenstand der Beachtung gewesen. Die meisten gebräuchlichen Lehrbücher berichten wenig darüber, nur v. Romberg (3) wird der Wichtigkeit des Gegenstandes gerecht, indem er der Aortitis auf luetischer Grundlage eine besondere Erwähnung widmet, ebenso A. Hoffmann (4) in seinem Lehrbuch der funktionellen Diagnostik der Krankheiten des Herzens und der Gefässe.

v. Romberg geht genauer auf die Möglichkeit der Diagnose der Affektion ein. Nach ihm muss jugendliches Alter immerhin Verdacht erwecken, ohne massgebend für die Diagnose zu sein. Die Wassermannsche Reaktion hat neben der Anamnese und etwaigen sonstigen speziellen Erscheinungen die Hauptbedeutung.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit dem vorliegenden Gegenstande befassen. Hierher gehören ausser den älteren Arbeiten von Wiesner (5), Bruhns (6) u. a. aus allerletzter Zeit vor allem die Arbeiten von Saathoff (7), J. Citron (8), Donath (9) und Kreffting (10). Alle diese Arbeiten verfolgen in erster Linie den Zweck, die Häufigkeit der luetischen Aortitis zu erweisen, wobei in den letzten Arbeiten die Wassermannsche Reaktion in ihrer Bedeutung in erster Linie gewürdigt wird. Es ist Saathoffs Verdienst, auf die Bedeutung der früheren Diagnose der Erkrankung nachdrücklich hingewiesen zu haben.

Jedenfalls verdient die Frage nach dem Krankheitsbilde der luetischen Aortitis und ihren differentialdiagnostisch brauchbaren Symptomen eine eingehende Würdigung.

Auf Anregung des Herrn Prof. Hoffmann, dem ich dafür auch an dieser Stelle bestens danke, wurden die sämtlichen Fälle von Aortenerkrankung, die in den letzten 2 Jahren in der hiesigen medizinischen Klinik zur Beobachtung kamen, zusammengestellt. Es handelt sich dabei um 23 Fälle von Aortenerkrankung mit luetischer Aetiologie, denen 3 Fälle mit gemischter Aetiologie und 16 Fälle nichtluetischer Aortenaffektion gegenüberstehen. Die Aortensklerose auf der Basis der Atheromatose ist dabei ausser Betracht gelassen. Es sind selbstverständlich im folgenden die sämtlichen Fälle von Aneurysmabildung mitgerechnet, aber die Symptome, soweit sie durch das Aneurysma hervorgerufen wurden, soweit wie möglich ausser Betracht gelassen. Völlig übergehen kann man sie nicht, da der Symptomenkomplex der Aortenerweiterung wohl schon sehr frühzeitig zum Bilde der luetischen Aortenerkrankung gehört.

Ich gebe zunächst einen kurzen Auszug aus den Krankengeschichten der Fälle von luetischer Aortenerkrankung.

Fall 1. A. S., 54 Jahre, Tagelöhner. Vor 20 Jahren Lues. Seit $^1/_2$ Jahre Herzbeschwerden. Befund: Linksherz. Dekompensiert. Systolisches Geräusch an der Aorta, klingender 2. Aortenton. Wassermann +. Diagnose: Luetische Aortitis.

Fall 2. A. K., 45 Jahre, Chauffeur. Lues negiert. Seit 1 Jahre Brust- und Magenbeschwerden. Befund: Herz verbreitert besonders nach links. Systolisches Ge-



räusch an der Aorta, klingender 2. Ton an der Basis. Verbreiterung des Gefässstammes. Wassermann +. Diagnose: Luetische Aortitis, beginnende Aneurysmabildung.

Fall 3. A. J., Fabrikant, 34 Jahre. Infektion vor 8 Jahren, 5 mal Schmierkur. Seit 1 Jahr Herzbeschwerden, Herz wenig nach links vergrössert, rauhes systolisches Geräusch über der Aorta. Diagnose: Aortitis luetica mit Stenose, Wassermann +.

Fall 4. E. B., 60 Jahre, Stuckateur. Infektion negiert. Seit Kurzem Herzbeschwerden. Diagnose: Aneurysma der Aorta auf luetischer Basis. Wassermann +.

Fall 5. M. H., 56 Jahre, Fabrikant. Lues vor 30 Jahren. Eine Kur. Seit 1 Jahr Herzbeschwerden. Genaueres siehe unten. Diagnose: Aortenaneurysma auf luetischer Basis. Wassermann +. Sektion.

Fall 6. A. K. 46 Jahre, Viehhändler. Lues vor 20 Jahren, eine Kur. Seit $^1/_2$ Jahr Herzbeschwerden. Diagnose: Aneurysma der Aorta auf luetischer Basis. Wassermann +.

Fall 7. A. F., 47 Jahre, Tagelöhner. Lues negiert. Diagnose: Aortenaneurysma auf luetischer Basis. Wassermann +.

Fall 8. E. K., 53 Jahre, Kaufmann. Infektion vor 10 Jahren, zahlreiche Kuren, die letzte vor 1 Jahre. Seit 4 Jahren Herzbeschwerden. Diagnose: Aneurysma der Aorta auf luetischer Basis.

Fall 9. Th. T., 49 Jahre, Kaufmann. Infektion negiert. Beschwerden seit 2 Jahren. Befund: Herzgrenzen 5 : 10 cm. Systolisches Geräusch an der Spitze, diastolisches über dem ganzen Herzen. Diagnose: Aortitis luetica mit Aorteninsuffizienz. Wassermann +, bald darauf Exitus.

Fall 10. A. K., 56 Jahre, Weber. Vor 26 Jahren Infektion. Beschwerden seit $^1/_2$ Jahr. Befund: Herzgrenzen 5 : 11 cm, langes diastolisches Geräusch, geringe Verbreiterung des Gefässstammes. Diagnose: Aortitis luetica mit beginnender Erweiterung der Aorta. Wassermann +.

Fall 11. M. K., 59 Jahre alt, ohne Beruf. Tabes dorsalis, Aortenaneurysma. Wassermann +. Exitus.

Fall 12. H. M., 69 Jahre, Kaufmann. Vor 41 Jahren Infektion. Diagnose: Aortenaneurysma auf luetischer Basis.

Fall 13. H. P., 48 Jahre, Monteur. Lues vor 29 Jahren. Herzbeschwerden. Befund: Herz leicht nach links verbreitert, dumpfe Töne, über der Aorta und Pulmonalis systolisches Geräusch. Diagnose: Aortitis luetica. Wassermann +.

Fall 14. W. I., 48 Jahre. Mehrfach Schmierkuren durchgemacht. Seit 5 Jahren Herzbeschwerden. Diagnose: Aneurysma der Aorta auf luetischer Basis. Wassermann +. Sektion.

Fall 15. H. R. Lues negiert. Herzbeschwerden seit 2 Jahren. Unfall in der Vorgeschichte. Befund: Herz stark nach links verbreitert, präsystolisches Geräusch über der Mitralis, ebenso systolisches und diastolisches über der Aorta. Gefässstamm nicht verbreitert. Diagnose: Aortenfehler auf luetischer Basis. Wassermann +.

Fall 16. W. K., 55 Jahre, Näherin. Lues negiert, Herzbeschwerden seit kurzem. Befund: Herz stark nach links verbreitert. Gefässschatten leicht verbreitert. Diastolisches Geräusch über der Aorta. Diagnose: Aortitis luetica mit Insuffizienz. Wassermann +. Sektion.

Fall 17. R. Z., 43 Jahre, Wirt. Infektion vor 24 Jahren. Keine Behandlung. Herzbeschwerden seit 1 Jahre. Diagnose: Aortenaneurysma. Wassermann +. Sektion.



Fall 18. J. S., 55 Jahre, Arbeiter. Herzbeschwerden seit 2 Jahren. Diagnose: Aortenaneurysma. Wassermann +.

Fall 19. A. J., 40 Jahre, Fabrikant. Infektion vor 21 Jahren, 1 Kur. Beschwerden seit 6 Jahren, Befund: Herzgrenzen 4,5 : 15 cm. Systolisches und diastolisches Geräusch über der Aorta. Diagnose: Aortitis luetica mit Aortenvitium.

Fall 20. F. W., 35 Jahre, Holzarbeiter. Infektion negiert. Seit 5 Jahren Herzbeschwerden. Befund: Herzgrenzen 5 : 13 cm. Systolisches und diastolisches Geräusch, geringe Verbreiterung des Aortenschattens. Diagnose: Luetische Aortitis mit Vitium. Wassermann +. Sektion.

Fall 21. W. J., 44 Jahre, Monteur. Infektion negiert. Seit 2 Jahren Herzbeschwerden. Befund: Herzgrenzen 3 : 10 cm, diastolisches Geräusch. Diagnose: Aortitis luetica mit Vitium. Wassermann +.

Fall 22. O. B., 32 Jahr, Matrose. Ohne Anamnese eingeliefert. Diagnose: Aortenaneurysma. Wassermann +. Exitus.

Fall 23. J. J., 36 Jahre, Landwirt. Brusttrauma. Infektion negiert. Beschwerden seit kurzem. Befund. Herzgrenzen 2,5 : 9,5 cm. Klappender 2. Aortenton, auffallend dunkler und vorspringender Aortenbogen. Diagnose: Aortitis luetica mit beginnender Erweiterung der Aorta. Wassermann +.

Auf eine ausführliche Wiedergabe der Krankengeschichten glaubte ich verzichten zu dürfen.

Das Alter kommt, wie schon nach dem Ausspruch Rombergs erwähnt wurde, differentialdiagnostisch kaum in Betracht. Auch Donath betont das, besonders im Hinblick auf die Arteriosklerose, die ja auch in relativ frühem Alter auftreten kann. Unter den Fällen von Aortenlues der hiesigen Klinik standen 5 im Alter zwischen 30 und 40, 9 im Alter zwischen 40 und 50, 7 zwischen 50 und 60 und 2 zwischen 60 und 70 Jahren. Es waren danach unsere sämtlichen Fälle von Aortenerkrankung auf luetischer Basis dem Alter über 30 angehörig. Bei den nichtluetischen Fällen ist das Bild ein anderes. Hier sind zwischen 20 und 30 sechs, zwischen 30 und 40 fünf, zwischen 40 und 50 zwei und über 50 zwei Fälle, jedenfalls ist also das Durchschnittsalter wesentlich niedriger. Eine Aortenerkrankung bei Jugendlichen wird also in erster Linie an endokarditische, nichtluetische Prozesse denken lassen, während die Aortenveränderung, die im mittleren Alter zuerst Symptome macht, neben der Arteriosklerose vor allem an Lues gemahnen muss. Die Arteriosklerose kann ja auch, wie z. B. in dem von Aufrecht (11) beschriebenen Fall, zu einer ausgesprochenen Insuffizienz der Aortenklappen führen, d. h. zu einem Krankheitsbild, das zur Verwechselung mit der hier in Frage stehenden Affektion Anlass geben könnte. Im Uebrigen ist ja das Bild der Aortensklerose ein relativ eindeutiges.

Von Bedeutung ist selbstverständlich die Anamnese. Von 16 unserer nichtluetischen Aortenerkrankungen hatten 9 Gelenkrheumatismus in der Anamnese. Von den 23 Fällen luetischer Aortenerkrankung gaben 10 die Syphilis zu. In einem weiteren Falle wurde Lues des Mannes konzediert, in einem andern endlich war gleichzeitig Tabes vorhanden.



Das Intervall zwischen der Infektion und dem Eintritt der ersten Aortenerscheinungen kann ausserordentlich verschieden sein. Die zehn Fälle gaben im einzelnen folgendes Bild: Die luetische Affektion lag 6, 7, 15, 19½, 19½, 25, 25, 27, 29 und 41 Jahre zurück. Der kürzeste eruierte Zeitraum betrug also 6 Jahre, der längste 41 Jahre. Saathoff sah schon ein Jahr nach der Infektion eine Erkrankung auftreten, Fein (12) sogar ¾ Jahr nach den Primärerscheinungen, Donath fand in seinem kürzesten Falle ein Intervall von 2 Jahren. Saathoff spricht sich dahin aus, dass ein Aortenaneurysma ebenso gut 1 Jahr wie 30 Jahre nach der Infektion auftreten könne. Man wird im ganzen Donath zustimmen, dass das Aneurysma im allgemeinen spät nach der Infektion auftritt (er berechnet 18 Jahre im Durchschnitt).

Allerdings wäre es besser, hier nicht von dem Auftreten, sondern von dem Manifestwerden der luetischen Aortenerkrankung zu sprechen. Leider fehlen uns darüber bisher genaue Kenntnisse, wie lange nach der Infektion die wirkliche Erkrankung der Aortenwandung einzusetzen pflegt. Bisher existieren in der Literatur nur vereinzelte exakte Befunde zu diesem ausserordentlich wichtigen Kapitel. Hier wären die Fälle von Pelletier (13), Greenes (14) u. a. zu nennen. Die Dermatologen erwähnen mehrfach Herzerscheinungen in der sekundären Periode der Syphilis, so an subjektiven Beschwerden: Angstgefühl, Herzklopfen usw.; an objektiven: Atemnot, Angina pectoris, Dilatation, arrhythmischer Puls u. a. mehr [Mracek (15), Josef (16)]. Vor allem sind hier die Arbeiten von Grassmann (17) zu erwähnen, auf dessen ausführliche Literaturübersicht nebenbei verwiesen werden darf. Dieser Autor hat eine Reihe von 288 Fällen von Lues im sekundären Stadium auf Herzerscheinungen untersucht und zwar, das gibt der Untersuchung besonderen Wert, fast durchweg mehrere Wochen und Monate lang. Es wurden nur solche Kranke ausgewählt, bei denen anzunehmen war, dass sich der luetische Prozess noch im Frühstadium befand. Die von Grassmann beobachteten Kreislaufstörungen waren verschiedener Art. Arrhythmie in 41 Fällen meist ohne subjektive Störungen, in einer zweiten Gruppe abnorme Geräusche (14 Fälle), vor allem systolischer Art. Einzelne zeigten Störungen, die der Insuffizienz des Herzens nahe standen. Grassmann ist geneigt, hier muskuläre und nervöse Einflüsse anzunehmen. 2 Fälle zeigten ein extrakardiales Reibegeräusch. Bei 99 Patienten glaubte Grassmann eine Verbreiterung des Herzens während der Kur feststellen zu können, meist nach rechts, in einzelnen Fällen auch nach links (8). Störungen an den peripheren Arterien konnten nur in einzelnen Fällen mit einiger Wahrscheinlichkeit mit der vorhergegangenen syphilitischen Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden. Von grossem Interesse ist z. B. sein Fall 96: I. Untersuchung: Herzgrösse normal, systolisches Geräusch, keine Veränderung an den Arterien. Zwei Monate später: mässige Linksverbreiterung, Verstärkung des 2. Aorten-



tones, arhythmischer Puls; $6^1/_2$ Monate später: Vergrösserung beider Ventrikel, undeutliches Geräusch, Puls verlangsamt, Arterien resistent. Grassmann schliesst in diesem Falle auf einen relativ akuten Prozess im arteriellen System mit Einschluss des Herzens. Im übrigen wurde von ihm eine ausgesprochene Aorteninsuffizienz nicht beobachtet. Fast alle Kranken im Frühstadium der Syphilis zeigten eine mehr oder weniger grosse Herabsetzung des Blutdrucks.

Es wurde auf die erwähnten Befunde so genau eingegangen, weil sie von einer ganz erheblichen Wichtigkeit zu sein scheinen, auch in Hinsicht auf die hier interessierende Frage. Denn wenn es danach feststeht, dass im frühen Sekundärstadium der Syphilis das Herz in ganz erheblicher Weise in Mitleidenschaft gezogen werden kann, und zwar nicht nur in funktioneller Weise, so ist doch sehr wohl die Möglichkeit gegeben, dass zu dieser Zeit auch schon Erkrankungen der Arterienwand beginnen können.

Man müsste also in diesen Fällen annehmen, dass die Aortenerkrankung ausserordentlich lange bestände und zwar symptomlos. Um der Frage nach der Möglichkeit eines solchen Bestehens näher zu treten, ist es von grossem Interesse, zunächst einmal festzustellen, wie lange in den vorliegenden Fällen luetischer und nichtluetischer Erkrankung die subjektiven Herzerscheinungen zurückdatieren. Da ergibt sich dann folgendes: (Die Fälle sind in je 2 Gruppen eingeteilt, je nachdem sie kompensiert oder nicht kompensiert waren.)

I. Nichtluetische Aortenerkrankungen. Kompensiert 10 Fälle, davon hatten Beschwerden seit kurzer Zeit zwei, seit 2 Jahren einer, seit 3 Jahren drei, seit 6 Jahren einer, seit 11 Jahren einer, seit 22 Jahren zwei.

Dekompensiert 6. Davon hatten Beschwerden seit kurzer Zeit einer, seit 5 Jahren einer, seit 9 Jahren einer, seit 10 Jahren einer, seit 20 Jahren einer.

II. Luetische Aortenerkrankungen. Kompensiert 9, davon hatten Beschwerden seit 1 Jahr und weniger vier, seit 2 Jahren vier, seit 4 Jahren einer.

Dekompensiert 14, davon hatten Beschwerden seit $^1/_2$ Jahr und weniger 7, seit 1 Jahr zwei, seit 2 Jahren einer, seit 5 Jahren zwei, seit 6 Jahren einer. Unbekannt einer.

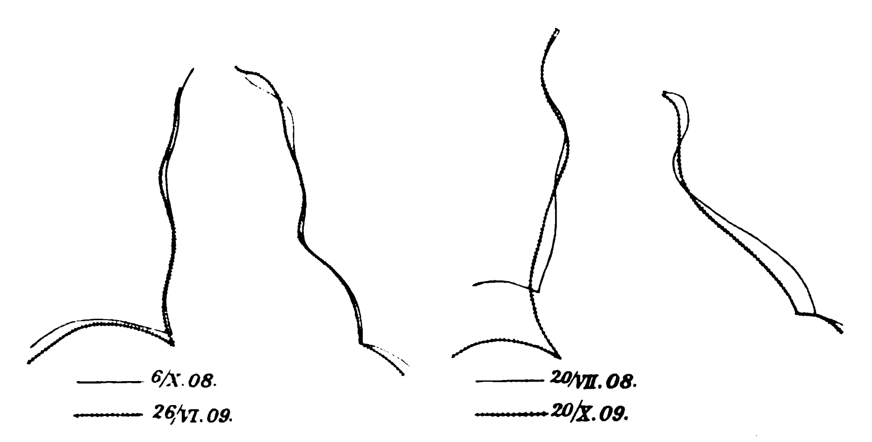
Man sieht, mit anderen Worten, dass die subjektiven Erscheinungen bei den luetischen Aortenfehlern meist nur wenige Jahre bestehen, oft nur ganz kurze Zeit vor dem Exitus. Ganz im Gegensatz dazu sind in den Fällen von nichtluetischer Aortenerkrankung oft schon jahrzehntelang, jedenfalls im Durchschnitt ungleich viel länger subjektive Erscheinungen vorhanden gewesen, die dem betreffenden Individuum schon frühzeitig das Vorhandensein eines Herzfehlers zum Bewusstsein brachten.



Es wäre ja die Möglichkeit gegeben, dass eben im Gegensatz zu den nichtluetischen Fällen die luetischen wirklich erst wenige Jahre, also ungefähr seit dem Beginn der subjektiven Beschwerden, beständen. Nun sind aber die subjektiven Beschwerden bei der Aortitis luetica in der Mehrzahl der Fälle das erste Einleitungssymptom der Dekompensation. Sie sind also nur zum Teil Aortensymptome, zum grossen Teil schon Herzsymptome. Ihre Dauer ist also schon deshalb nicht für die Beurteilung der Aortenerkrankung zu verwerten.

Aber die Frage nach der Zeit, die ein Aneurysma zu seiner Entwicklung gebraucht, ist auch direkter Beobachtung zugänglich und zwar auf Grund folgender Tatsache. Wir waren in der Lage, mehrere Fälle von Aneurysma im Röntgenbilde über einen längeren Zeitraum zu verfolgen. Die folgenden Umrisszeichnungen, die nach den Originalplatten ausgeführt wurden, geben über die erhaltenen Grössenverhältnisse Aufschluss.

Es zeigt sich, dass abgesehen von den scheinbaren Veränderungen, die durch den verschiedenen Zwerchfellstand hervorgerufen werden, in



den Zeiträumen von $^3/_4$ bzw. $^5/_4$ Jahren in den vorliegenden Fällen keine merkliche Verbreiterung des Aneurysmas zustande gekommen ist. Ein recht überraschendes Ergebnis.

Nun fanden wir, um das vorwegzunehmen, in unseren sämtlichen zur Sektion gekommenen Fällen, auch da, wo es sich um relativ junge Prozesse handelte und wo klinisch nur eine Aortitis, noch kein Aneurysma diagnostiziert war, schon eine mehr oder weniger beträchtliche Erweiterung der Aorta vor. Wir müssen also wohl annehmen, dass die Erweiterung sehr frühzeitig beginnt, dass der Begriff der Aortitis von dem der Erweiterung vielleicht gar nicht zu trennen ist. Es wäre unverständlich, wenn diese Erweiterung gleich plötzlich einen hohen Grad erreichte, um dann lange Zeit konstant zu bleiben. Vielmehr hat die Annahme grosse Wahrscheinlichkeit für sich, dass die allmähliche Ausdehnung des Sackes so ausserordentlich langsam erfolgt, dass sie sich über viele Jahre, vielleicht Jahrzehnte hin erstreckt.

Man würde daher zu der Anschauung kommen, dass die luetische Aortenerkrankung wahrscheinlich lange Jahre hindurch ohne subjektive Erscheinungen verlaufen kann, dass sie aber, wenn diese Erscheinungen einmal beginnen, dem Stadium der Dekompensation unaufhaltsam entgegengeht. Es wird noch später auf diese Ansicht zurückzukommen sein.

Dass der Aortenprozess jahrelang ohne subjektive Erscheinungen verlaufen kann, ist an sich verständlich. Nach den Arbeiten von Döhle (18), Heller, Backhaus (19) und anderen ist die Aortenwand bei der syphilitischen Erkrankung vor allem in der Media verändert. Von Chiari (20) wurde deshalb geradezu der Ausdruck Mesaortitis productiva vorgeschlagen. Entzündungsherde um die kleinsten Gefässe, proliferierende Prozesse, Nekrosen, Zerstörungen der elastischen Fasern und der Muskulatur, das ist das anatomische Substrat. An sich liegt in dem Vorhandensein dieser Prozesse durchaus kein Grund zu subjektiven Empfindungen. Eine subjektive Wahrnehmung wäre erst dann denkbar, wenn es zu sekundären Veränderungen in der Spannung der Aortenwand kommt, was besonders bei einer erregten Aktion des Herzens hervortreten kann. Stärkere unangenehme Sensationen sind wohl erst dann zu erwarten, wenn die Erweiterung der Aorta so gross geworden ist, dass Nachbarorgane durch sie bei der Pulsation oder auch beständig in erheblichem Grade gedrückt werden. Endlich müssen solche Empfindungen vor allem dann zustande kommen, wenn sekundäre Veränderungen am Herzen zu dessen erregter Aktion und späteren Erlahmung führen. Nur so ist es auch zu verstehen, dass, im Gegensatz zur luetischen Aortenerkrankung, die andersartigen Prozesse an der Aorta schon sehr frühzeitig, wie oben gezeigt werden konnte, zu subjektiven Störungen führen. Hier ist es eben vor allem die stark erregte Aktion des hypertrophischen Herzens, die unangenehme Empfindungen verursacht, lange ehe von einer Dekompensation die Rede sein kann. Man wird also subjektive Erscheinungen als Frühsymptom der Aortenlues nicht erwarten können. Vielleicht wird man in dieser Hinsicht bei grösserer Aufmerksamkeit mehr Erfahrungen sammeln. Die Ergebnisse der Untersuchungen von Grassmann weisen darauf hin.

Der Befund der objektiven Untersuchung ist für die Differentialdiagnose zwischen luetischen und nichtluetischen Aortenfehlern von untergeordneter Bedeutung. Die Herzform und Grösse, die wir ja durch die Röntgenuntersuchung genau beurteilen können, kann immerhin einige Verschiedenheiten zeigen. Es ist bekannt, dass in dem Aortenaneurysma an sich wohl kaum eine derartige Vermehrung der Stromwiderstände gegeben ist, dass es zur Entwicklung einer Hypertrophie des linken Ventrikels kommen muss (Strümpell). Daher findet man häufig bei Aneurysmabildung ein relativ kleines, oder wenigstens nicht erheblich vergrössertes Herz. Wo natürlich gleichzeitig eine ausgesprochene Aorteninsuffizienz vor-



handen ist, muss die Hypertrophie des linken Ventrikels in stärkerem Grade zur Entwicklung kommen. Nun wissen wir, dass die Schlussunfähigkeit der Aortenklappen zu einer recht charakteristischen Veränderung des Herzens führt, die vor allem durch den ungemein gestreckten diagonalen Verlauf des linken Herzrandes ausgezeichnet ist. Es ist aber zu bedenken, dass bei luetischer Aorteninsuffizienz infolge der meist vorhandenen stärkeren Erweiterung der Aorta oberhalb des Klappenringes, die noch dazu mit Elastizitätsverlust verbunden ist, das sekundäre Zurückströmen des Blutes in den sich weitenden Ventrikel, viel weniger ausgiebig und mit geringerer Wucht zustande kommen muss, sodass man erwarten kann, keine so hochgradige Vergrösserung des Ventrikels wie bei der anderweitig bedingten Aorteninsuffizienz zu finden.

Wenn wir also das charakteristische Linksherz der Aorteninsuffizienz in ausgesprochenster Weise finden, das sich ja auch durch die Perkussion in einer ganz dem Orthodiagramm entsprechenden Form mit seiner auffallend gestreckten, schräg nach links verlaufenden Grenzlinie meist ausgezeichnet nachweisen lässt, da werden wir a priori eher geneigt sein, die luetische Aetiologie auszuschliessen.

Beachtenswert ist, dass auch die sekundären Folgeerscheinungen der Aorteninsuffizienz, die wir an den peripheren Gefässen konstatieren, bei Lues vielfach weniger ausgesprochen sind als bei anderer Aetiologie. Das gilt zunächst für den Pulsus celer, dann den Doppelton über den Gefässen, so der Kruralis, endlich den Kapillarpuls. Alle diese Erscheinungen erreichen, wenn sie auch ausgesprochen vorhanden sein können, doch vielfach einen geringeren Grad, als bei der Aorteninsuffizienz auf der Basis anderweitiger Endokarditis. Das rührt wohl daher, dass, wie oben schon erwähnt wurde, die Aorta ihre Elastizität verloren hat und schon erweitert ist und zwar in stärkerem Grade als bei der nichtluetischen Insuffizienz der Fall zu sein pflegt. Durch die tiefgehenden Veränderungen der Aortenwand und ihre Folgen für die Mechanik müssen sich Störungen in der Fortpflanzung der Pulswelle ergeben, die wohl vor allem in einem teilweisen Verlust ihrer Intensität in der Peripherie zum Ausdruck kommen. Weiter ist zu bedenken, dass oft gleichzeitig ausgedehnte Arteriosklerose der peripheren Gefässe vorhanden ist, die ja zu einer Abstumpfung des Kurvengipfels führt. Wo nur eine Insuffizienz der Klappen ohne wesentliche Aneurysmabildung vorhanden ist, da muss natürlich, wie in einem Teil unserer Fälle, das Bild der Aorteninsuffizienz auch hier das typische sein.

Eine Folge der erwähnten mechanischen Verhältnisse am Kreislauf ist es wohl auch, dass das Gesamtaussehen der Kranken mit luetischer Aorteninsuffizienz ein anderes ist, als das typische Bild bei anderweitig begründeter Schlussunfähigkeit der Aortenklappen. Haben wir in diesen letzteren Fällen die lebhafte Wangenröte vielfach bis zur sichtbaren Pulsation, so haben wir bei den Luetikern eine andere Gesichtsfarbe. Wir sehen hier vielfach eine auffallende Blässe, verbunden mit leichter



Zyanose und einem Hauch jener subikterischen Färbung wie sie die Mitralfehler so häufig darbieten. Es kommt das wohl daher, dass der Kranke mit Aortenlues vielfach schon, wenn er in Behandlung kommt, eine beginnende Dekompensation seines Herzens mit peripherer Stauung zeigt. Jedenfalls ist der Unterschied im Typus auffallend.

Dazu kommt in manchen Fällen noch ein charakteristischer Unterschied im psychischen Verhalten. Während wir bei der Aorteninsuffizienz auf nicht luetischer Grundlage viel eher den Neurastheniker erregter Art, den Vasomotoriker vertreten finden — soweit wir überhaupt berechtigt sind, hier generell zu sprechen —, sehen wir unter den Fällen von luetischer Aortenveränderung auffallend häufig deprimierte Neurastheniker, Leute mit melancholischen und hypochondrischen Ideen.

Fall 7. A. F., 41 Jahre alt, Tagelöhner. Aortenaneurysma. Wassermann +. Beeinträchtigter Gesichtsausdruck. Sehr ängstliches, aufgeregtes Wesen. Macht leicht psychotischen Eindruck.

Fall 8. E. K., 53 Jahre alt, Kaufmann. Aortenaneurysma. Lues konzediert. Häufig allgemeines Unbehagen, Beklemmungsgefühle verschiedener Art auf der Brust, die sehr quälend sind und sich in einer starken Depression der Gemütsstimmung reflektieren. Pat. ist still, ängstlich, zu hypochondrischen Vorstellungen geneigt.

Fall 6. A. K., 46 Jahre alt, Viehhändler. Aortitis luetica mit Aorteninsuffizienz. Wassermann +. Seit Herbst 1909 nervös, mutlos, niedergeschlagen. Schlief schlecht. Musste dauernd ans Sterben denken. Pat. hat beeinträchtigten Gesichtsausdruck. Seine subjektiven Beschwerden, Atembeklemmungen und Oppressionsgefühl vorn auf der Brust, drücken seine Stimmung sehr herab. Er ist ausgesprochenster Hypochonder, fühlt dauernd seinen Puls, beobachtet seine Herztätigkeit usw.

In einer Reihe unserer Fälle, besonders solchen, die aus der gebildeteren Klientel stammen, sehen wir also derartige Gemütsdepressionen. Die Kranken sind ängstlich um ihren Zustand besorgt, beobachten nach Art eines Herzneurotikers dauernd die einzelnen Erscheinungen von seiten des Kreislaufes. Fast ständig findet man sie mit der Hand am Puls, nur durch geschickten Zuspruch sind sie für kurze Zeit aus dieser Stimmung herauszuholen. In manchen Fällen kann gegen das Lebensende das Bild einer förmlichen Psychose entstehen. Von englischen Autoren [Mickle (21)] war schon auf die psychotischen Zustände bei Aneurysmakranken hingewiesen worden. Es handelte sich dabei um halluzinatorische Verwirrtheit mit Verfolgungsideen. Saathoff (22) hat dann das Vorkommen solcher Veränderungen gebührend betont. Er bringt 2 Fälle derartiger Erkrankung bei, in denen es sich beide Male vor allem um eine angstvolle Verwirrtheit handelte. Daneben bestand lebhafte motorische Erregtheit, also dasselbe Bild, das auch Fr. Müller (23) früher schon in einem Falle mitgeteilt hat.

Im Folgenden soll noch ein weiterer charakteristischer Fall dieser Art berichtet werden.

Fall 5. M. H., 56 Jahre alt, Fabrikant. Aufgenommen am 20. 11. 1909. Ein Bruder starb an Selbstmord, ein anderer an Tuberkulose. Pat. selbst war als Kind



gesund, wurde wegen Körperschwäche militärfrei. Mit etwa 24 Jahren machte er eine luetische Erkrankung durch, die unmittelbar nachher nicht behandelt wurde. Erst einige Jahre später wurde eine Schmierkur eingeleitet. Von späteren Erkrankungen ist nur eine Diphtherie im Alter von 49 Jahren erwähnenswert.

Im Frühjahr 1909 spürte Pat. zuerst Kurzatmigkeit beim Gehen, im Juli 1909 traten hin und wieder nachts Brustbeklemmungen auf. Nach einer Badekur in Nauheim wesentliche Besserung. 2 bis 3 Wochen später die alten Beschwerden, allmählich an Stärke zunehmend. Weiter stellten sich Schlaflosigkeit, Druckgefühl auf der Brust, Schmerzen im rechten Arm und Aussetzen des Pulses ein. Sobald Pat. im Begriff war einzuschlafen, traten die heftigsten Brustbeklemmungen auf.

Befund bei der Aufnahme: Grosser, grazil gebauter Mann, mässige Muskulatur, mässiges Fettpolster. Blasse Haut und Schleimhäute. Brustkorb wenig tief. Elastizität vermindert. Ueber dem rechten Oberlappen mässige Schallverkürzung mit unbestimmtem Atmen und mittelgrossblasigem, trockenem, klangvollem Rasseln.

Herzspitzenstoss nicht wahrnehmbar, starke Erschütterung der ganzen Herzgegend und Pulsation im Epigastrium. Herzgrenzen 6,5 : 13,5 cm. Ueber der Aortengegend 7,5 cm breite Dämpfung, die 1 cm nach rechts vom Sternum beginnt und nach links über das Sternum etwa noch 3 cm hinüberreicht. Der 2. Ton ist über dem ganzen Herzen stärker als der 1. Man hört überall, besonders an dem 2. Auskultationspunkt der Aorta ein langes diastolisches Geräusch, hier und da auch ein leises systolisches. Der 2. Aortenton ist klappend. Am Halse starker normaler Venenpuls. Deutlich rigide Arterien. Puls hoch und ziemlich stark schnellend, regelmässig 92. Das Röntgenbild zeigt eine starke Verbreiterung des Herzens nach rechts, besonders nach links. Breiter, dunkler, stark pulsierender Aortenbogen. Die obere Hälfte des rechten Oberlappens fleckig beschattet. Blutdruck 240 : 95 cm Wasser. Wassermannsche Syphilisreaktion im Blute positiv. Bauchorgane ohne Besonderheiten. Im Urin kein Zucker, leichte Opaleszenz, mikroskopisch nichts Abnormes.

Auffallend war von vorneherein das psychische Verhalten des Patienten. Er zeigte sich stark nervös erregt und zwar vor allem im Sinne der Depression. Er machte sich augenscheinlich grösste Sorge um seine Erkrankung, deren subjektive und objektive Symptome seine Aufmerksamkeit fesselten. Man traf ihn stets mit der Hand am Puls, mit ängstlichen Augen und sorgenvoller Miene. Nur ein langdauerndes, genaues Eingehen des Arztes auf seine Beschwerden vermochten ihn zeitweise zu beruhigen.

Etwa seit Mitte Dezember trat im Urin eine starke Eiweissmenge auf, dabei schwankte die Urinmenge um 1000, das spezifische Gewicht um 1025. Mikroskopisch fanden sich zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, spärliche weisse Blutkörperchen und Nierenepithelien.

Von Ende Januar 1910 an sank die Urinmenge auf 500 im Durchschnitt. Das spezifische Gewicht stieg entsprechend. Die Eiweissmenge nahm dauernd zu und erreichte im Februar enorm hohe Werte (10—11 pM.). Dabei waren massenhaft Zylinder, teilweise mit reichlichem Fett beladen, zu finden.

Nach und nach entwickelte sich das Bild immer stärkerer Dekompensation. Gleichzeitig wurden nun in den letzten Wochen vor dem Ende die Erregungszustände stärker, mit Somnolenz abwechselnd. Bei Bettruhe fand sich dauernd Cheyne-Stokessches Atmen. Häufig traten leichte Zuckungen in den Extremitäten auf, plötzlich, einmalig, rasch verlaufend. Der abnorme Atemtypus wurde immer ausgesprochener und erreichte eine seltene Ausbildung, mit Atempausen bis zu 60 Sekunden. Zeitweise trat nun halluzinatorische Verwirrtheit auf. Pat. glaubte, man wolle ihn ermorden, wurde äusserst misstrauisch gegen seinen Wärter, den er als Erbschleicher und Giftmischer fürchtete. Mehrfach sprang er plötzlich mit durchdringendem Angstschrei aus dem Bett und war nur mit Mühe wieder hineinzubringen, Angst und Ver-

wirrung waren die Signatur seines psychischen Verhaltens. Unter zunehmender Benommenheit trat am 8. 3. der Tod ein.

Sektion (Prof. Lubarsch): Bronchopneumonie des rechten Unterlappens, alte Tuberkulose, Döhle-Hellersche Aortitis des aufsteigenden Astes, mit diffuser Aneurysmabildung und starker Sklerose. Hochgradige Dilatation und geringe Hypertrophie des braunen Herzens. Sklerose der Aortenklappen mit relativer Aorteninsuffizienz. Sklerose der Koronar-, sowie der peripheren Arterien. Indurierte Stauungsmilz mit Zuckergussauflagerung. Ikterische Stauungsleber, Induration des Pankreas, chronische Nephritis mit Stauung. Zuckergussauflagerung an der Zwerchfellunterfläche, Orchitis chronica fibrosa und Gummabildung im rechten Nebenhoden.

Mikroskopischer Befund: An der Aorta reichliche Verfettung und Kalkablagerung in der Intima, in Media und Adventitia, keine frischen Entzündungserscheinungen, in der Niere zahlreiche hyalin degenerierte Glomeruli mit starker Bindegewebswucherung und Endarteriitis obliterans der kleinen Arterien. Wassermann an der Leiche positiv. Die Gehirnsektion wurde leider verweigert.

Es ist bekannt, dass zwischen Herzkrankheiten und Psychosen gewisse Beziehungen bestehen. Eine Disposition zu chronischen Psychosen bergen die Herzfehler nicht, wohl aber treten in gewissen Fällen bei akuter Kreislaufinsuffizienz akute, event. rasch vorübergehende Störungen auf. Die genauere Literatur über diesen Gegenstand findet sich ausführlich bei Reinhold (24) und Saathoff. Man ist im allgemeinen der Ansicht gewesen, dass die Zirkulationsstörungen zu einer Unterernährung des Gehirns und dadurch zu den psychischen Störungen führen. Saathoff fand in dem einen seiner Fälle eigentümliche Veränderungen in den Ganglienzellen, den Gefässen und der Glia des Gehirns, die sich nicht mit den Formen der Hirnsyphilis deckten. Er glaubt, dass event. diese pathologischen Befunde mit den psychischen Störungen in Verbindung zu bringen seien, lässt dabei freilich die Frage offen, ob diese Form der Psychose den luetischen Gefässerkrankungen eigentümlich sei. Unser Fall ist allerdings eine weitere Stütze für diese Ansicht, da er völlig in den Rahmen der beschriebenen Fälle hineinpasst.

Immerhin hat man, ehe man eine anatomische Läsion des Gehirns durch die luetischen Prozesse annimmt, doch noch der anderen Erklärungsmöglichkeiten zu gedenken. Im Falle H. bestand einmal eine zweifellose Disposition des Patienten. Seine spätere Psychose war in allem eigentlich nur die ausgesprochene Form seines früheren neurasthenischen Gemütszustandes. Weiter spricht das terminale Auftreten parallel mit dem Rückgang des Allgemeinzustandes einigermassen für eine andere Erklärung. Diese wäre gegeben in der Dekompensation und der zunehmenden Niereninsuffizienz, zwei Faktoren, die zeitlich mit der Entwicklung der Psychose zusammenfallen. Es scheint immerhin doch denkbar, dass das schlecht mit Blut versorgte Gehirn des an sich schon disponierten Mannes durch abnorme Stoffwechselprodukte geschädigt wurde. Zur Entscheidung der Frage ist unser Fall nicht zu gebrauchen. Jedenfalls aber wird die weitere Veröffentlichung von ähnlichen Fällen von grossem Interesse sein.



Die psychische Verfassung, in der mehrere unserer Patienten, wie erwähnt, überwiegend der Privatklientel angehörig, in die Behandlung eintraten, findet noch am ehesten ihre Analogie in dem Verhalten mancher Arteriosklerotiker mit lebhaften Sensationen in der Aortengegend und ausgesprochenen gefässneurotischen Beschwerden.

Eine Eiweissausscheidung wesentlichen Grades war in der Mehrzahl unserer Aorteninsuffizienzen auf luetischer Grundlage nicht vorhanden. v. Leube (15) hat darauf aufmerksam gemacht, dass bei der Aortenklappeninsuffizienz sehr häufig eine Albuminurie zu finden ist und zwar in einem Stadium, wo von einer Kompensationsstörung, die die Ursache der Eiweissausscheidung sein könnte, noch keine Rede ist. Mikroskopisch fand er in solchen Fällen hyaline und granulierte Zylinder, sowie verfettete Nierenepithelien. Es entwickelt sich nach v. Leube infolge der durch den Herzfehler hervorgerufenen maximalen Blutdrucksteigerung und Blutdruckschwankungen in den Gefässen und Kapillaren der Nieren eine Verdickung der Wand und des Bindegewebes in ihrer Umgebung. Er nennt den Prozesss arterielle Induration der Niere zum Unterschied von der zyanotischen Induration, die erst in späteren Stadien bei Erlahmung des rechten Herzens zustande kommt. Diese von v. Leube betonte Frühalbuminurie wird also mit dem Grade der Aorteninsuffizienz Hand in Hand gehen, mit der übermässigen Beanspruchung der peripheren Gefässe und Kapillaren durch die Pulsation des Blutstromes. Nach dem, was oben über den Grad des Pulsus celer und des Kapillarpulses bei der luetischen Aorteninsuffizienz gesagt wurde, ist es verständlich, dass bei dieser Affektion die erwähnte Früh-Albuminurie nicht so häufig vorhanden ist.

Eine Erwähnung verdient die Nierenveränderung im Fall H.

Hier war schon eine eben beginnende Dekompensation vorhanden zur Zeit, als die Eiweissausscheidung konstatiert wurde. Im Laufe der weiteren Erkrankung stellten sich dann deutliche Zeichen von chronischer, parenchymatöser Nephritis ein. Die Sektion ergab einen Befund, der im Verhältnis zu dem klinischen Nierenbefund ganz auffallend gering war. Es handelte sich um Entzündung und Stauung. Augenscheinlich standen Gefässveränderungen im Vordergrunde. Ob die syphilitische Aetiologie dabei eine Rolle spielte, mag dahingestellt bleiben.

Die Wassermannsche Reaktion ergab in 21 Fällen positiven Befund, in zwei weiteren Fällen, in denen sie aus äusseren Gründen nicht ausgeführt wurde, war die Lues durch die Anamnese des Kranken sichergestellt.

Für die Frage, ob bei luetischer Aortitis stets die Wassermannsche Probe positiv ist, sind folgende drei Fälle von Bedeutung:

Fall 24. J. I., 44 Jahre alt, Maurer. Als Kind gesund, Tripper zugegeben, luetische Infektion geleugnet. Frau gesund, machte jedoch 7 Aborte und 10 Fehl- oder Frühgeburten durch. 5 Kinder gesund. Seit 6 Jahren bestand ein Herzfehler, der



durch ein Trauma (Heben einer schweren Last) eine plötzliche Verschlimmerung erfahren haben soll.

Befund: Herzgrenzen 5 : 13 cm, über dem Herzen überall ein lautes, rauhes, systolisches Geräusch, Maximum über dem Ansatz des dritten linken Rippenknorpels, auf Entfernung hörbar. An der Aorta leises diastolisches Geräusch. Pulsus frequens und celer, Kapillarpuls. Im Röntgenbild verbreiterte Aorta. Wassermann negativ.

Der ganze Befund sprach sehr für einen luetischen Aortenfehler. Die Anamnese machte die Lues wahrscheinlich. Es erhebt sich die Frage, ob negativer Wassermann bei Aortenlues vorkommt, ob vielleicht eine anatomische Ausheilung eines luetischen Aortenprozesses möglich ist, oder ob hier doch eine andere Aetiologie vorlag.

Fall 25. E. S., 55 Jahre alt. Herzbefund ohne Besonderheiten. Wassermannsche Reaktion negativ. Tod an malignem Tumor des Magens. Die Sektion ergab an der Aorta folgenden Befund (Prof. Lubarsch): Atherom und Döhle-Hellersche Aortitis. Aufsteigende Aorta mit gelblichen Flecken und streifenartigen Verdickungen versehen, die z. T. in ihrer Mitte intensiv gelb und weich sind. Eine zehnpfennigstückgrosse Stelle mit narbenartiger Einziehung mehr weisslich glänzend. Eine ähnliche strahlige Narbe am Abgang der rechten Subklavia. Mikroskopisch an der Aorta starke Döhle-Hellersche Aortitis.

Durch diesen Befund ist also sichergestellt, dass der Wassermann bei typischer Döhle-Hellerscher Aortitis negativ sein kann. Allerdings waren hier die makroskopisch sichtbaren Veränderungen stark narbiger Natur, sodass die Möglichkeit einer im Gange befindlichen Ausheilung hier vorläge. Man könnte im übrigen noch einwenden, dass die Krebskachexie möglicherweise an dem negativen Ausfall der Wassermannschen Reaktion schuld sei. — Ein dritter hierher gehöriger Fall ist der folgende:

Fall 3. A. J., siehe oben. Aortitis luetica mit Aortenstenose. Wassermannsche Reaktion am 29. 9. 08 positiv. Da ein ziemlich frischer Prozess angenommen wurde, so wurde dem Patienten geraten, eine Schmierkur durchzuführen, die auch ausgeführt wurde.

Am 10. 3. 10 war die Seroreaktion negativ.

Donath berichtet über 2 Fälle luetischer Erkrankung der Aorta, in denen die Seroreaktion negativ war, aber nach Einreibung von 12 g grauer Salbe innerhalb einer Woche positiv wurde. Er empfiehlt geradezu diese Methode der provokatorischen Quecksilbereinreibung zur Sicherung der Diagnose in solchen zweifelhaften Fällen.

Nebenbei soll noch erwähnt werden, dass in mehreren unserer Fälle ein Trauma in der Anamnese als Ursache des Herzfehlers angeschuldigt wurde. Man wird hier in der Annahme des Zusammenhanges von Trauma und Aortenerkrankung bei positiver Wassermannscher Reaktion äusserst zurückhaltend sein, wenn nicht eine sichere Verschlimmerung der objektiven oder subjektiven Erscheinungen sofort im Anschluss an das Trauma zu eruieren ist.

Gleichfalls eine Einschränkung der diagnostischen Brauchbarkeit der

Wassermannschen Reaction, aber nach einer anderen Seite hin, ergeben folgende Fälle:

Fall 26. F. O., 37 Jahre alt, Schlosser. Als Kind gesund, vor 8 Jahren Lues. Mit Kalomelinjektionen behandelt. Vor 3 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit dieser Zeit häufiges Beklemmungsgefühl auf der Brust, Atemnot bei schnellem Gehen, bei Anstrengung Herzklopfen.

Befund: Spitzenstoss im 6. Interkostalraum. Herzgrenzen 4 : 10 cm. Ueber der Aorta, besonders an ihrem 2. Auskultationspunkt, lautes giessendes diastolisches Geräusch, Pulsus celer. Auf dem Rücken der Glans penis strahlige Narbe. Wassermann +.

Diagnose: Aortenvitium auf gemischter Grundlage.

Fall 27. W. G., 30 Jahre alt, Fuhrmann. Stets gesund, 2 mal Gonorrhoe, Lues negiert. Seit kurzem Herzbeschwerden.

Befund: Herzgrenzen 5 : 14 cm, präsystolisches und systolisches Geräusch über der Spitze, systolisches und diastolisches über der Aorta. Pulsus celer. Wassermann +. Verlauf unter wiederholten Temperatursteigerungen. Im Röntgenbilde Gefässstamm wenig verbreitert.

Diagnose: Aortitis luetica, Aortenvitium, rezidivierende Endokarditis mit Mitralfehler.

Fall 28. A. B., 35 Jahre alt, ohne Beruf. 3 mal Lungenentzündung durchgemacht, Lues geleugnet. Vor 6 Jahren Gelenkrheumatismus, seitdem Herzklopfen und Stiche in der Herzgegend.

Befund: Herzgrenzen 5 : 12 cm, diastolisches Geräusch, Maximum über der Aorta, leises systolisches Geräusch, schlecht gefüllter und gespannter Puls, Dekompensation. Wassermann +.

Diagnose: Aortenvitium auf gemischter Grundlage, Mitralvitium? Exitus.

Sektion (Prof. Lubarsch): Döhle-Hellersche Aortitis der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens, beginnende Aneurysmabildung in der aufsteigenden Aorta. Schwielige Verdickung der Aortenklappen und Mitralklappenränder. Diffuse Verdickung des Endokards beider Ventrikel. Geringe Schwielenbildung des rechten, stärkere des linken Herzens.

In allen 3 Fällen handelte es sich um einen Aortenfehler mit positiver Wassermannscher Reaktion. 2 Fälle hatten Gelenkrheumatismus durchgemacht. Von beiden wurde auffallenderweise die Angabe gemacht, dass seit dem Gelenkrheumatismus Herzbeschwerden bestehen geblieben wären. Musste man schon bei den ersten beiden Fällen mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass eine gemischte Aetiologie vorlag, so wurde diese Annahme in dem 3. Fall durch das Sektionsergebnis zur Gewissheit erhoben. Es gibt also eine Kombination derartiger luetischer und anderweitiger endokarditischer Prozesse. Von grossem Interesse wäre nun die Entscheidung der Frage, ob zuerst die rheumatische Endokarditis vorhanden war, oder ob sie sich auf eine vorhandene Lues aufpflanzte. Eine sichere Entscheidung der Frage ist in den vorliegenden Fällen nicht möglich.

Der Verlauf der luetischen Aortenerkrankung ist sehr verschieden je nach dem Grade und der Lokalisation der Veränderung. Finden wir hier und da geringfügige Prozesse als Nebenbefund bei Sektionen, wo klinisch gar kein Verdacht vorlag, so muss andererseits die klinische

Bemerkbarkeit und Dignität um so erheblicher sein, je stärker die Läsion der Aortenklappen oder der Aortenwandungen ist.

Im einzelnen sprechen neben der Art des anatomischen Prozesses auch Zufälligkeiten, ferner vor allem die Konstitution und endlich die sozialen Verhältnisse für die Art des Verlaufes entscheidend mit.

Das eine scheint aber nach unserem Material festzustehen, dass, wenn einmal die Dekompensation des Herzens bei einer luetischen Aortenerkrankung auftritt, ziemlich jede Therapie auf die Dauer machtlos ist. Unser ganzes physikalisches und pharmakologisches Rüstzeug vermag dann anscheinend kaum den Prozess aufzuhalten, jedenfalls nicht in wesentlichem Grade.

Wichtig ist endlich noch, dass der Tod infolge von Aortitis luetica, wie bei mehreren unserer Fälle recht frühzeitig auftreten kann, lange ehe es zur Ausbildung eines nennenwerten Aneurysmas gekommen ist. Da spielen syphilitische Myokardveränderungen und anderweitige syphilitische Erkrankungen des Körpers die Hauptrolle.

Fassen wir zum Schluss kurz unsere Ergebnisse zusammen:

1. Die luetische Erkrankung der Aorta ist ausserordentlich häufig.

2. Sie kommt vorwiegend im mittleren Lebensalter vor.

3. Die Aortenlues macht im allgemeinen erst im Stadium der Dekompensation subjektive Störungen.

4. Die Aortenlues kann bald nach der Infektion einsetzen. Wahrscheinlich ist, dass sie oft ausserordentlich lange symptomlos verläuft.

5. Die objektive Untersuchung durch die physikalische Diagnostik liefert einige, aber immerhin nur unsichere, Sondermerkmale für den luetischen Charakter der Aortenerkrankung (vgl. oben).

6. Es gibt psychische Veränderungen, die für Aortenlues charakteristisch zu sein scheinen, vor allem ängstliche Verwirrtheit mit halluzinatorischen Ideen.

7. Die Wassermannsche Syphilisreaktion ist bei Aortenlues fast stets positiv. Es gibt jedoch sichere Fälle von Döhle-Heller mit negativem Wassermann.

8. Es gibt Fälle, und sie sind nicht allzu selten, in denen der Herzfehler eine gemischte Aetiologie hat — Lues neben anderweitiger Endokarditis.

9. Wenn bei einem luetischen Aortenvitium einmal Dekompensation eintritt, ist meist der Verlauf ein rasch ungünstiger.

Erfolge von einer spezifischen Therapie haben auch wir, wie andere Autoren, bei der luetischen Erkrankung der Aorta wenig gesehen. Es ist aber doch mit Sicherheit, wie der beschriebene Fall 3 zeigt, anzunehmen, dass wir einen Erfolg haben können, wenn wir ganz frühzeitig die Diagnose stellen. Die Faktoren, die hier vielfach wirksam eingreifen könnten, sind die Spezialärzte für

Geschlechtskrankheiten, die die Luetiker sehen lange, ehe sie zum inneren Mediziner kommen. An ihnen wäre es, bei ihren Luetikern von vornherein ihre regelmässige Kontrolle nicht nur auf die sichtbaren Teile, die Haut und allenfalls die Schleimhäute und Drüsen zu erstrecken, sondern jedesmal bei der Nachkontrolle sorgfältig die inneren Organe, speziell das Herz und die Aorta zu untersuchen. Dass diese Untersuchung wohl aussichtsreich ist, zeigen die Grossmannschen Befunde. Dann würde ein grosser Teil der Erkrankungen in früherem und therapeutisch hoffnungsvollerem Stadium aufgedeckt werden können. Hoffen wir, dass die vermehrte Aufmerksamkeit in Verbindung mit der allgemeineren Anwendung der Wassermannschen Reaktion, die wir in den meisten Fällen von Aneurysma positiv fanden, in Zukunft einen grossen Teil der luetischen Spätveränderungen an den Gefässen zu vermeiden gestatten wird. Das wäre um so mehr zu wünschen, als das neue Luesheilmittel, das Salvarsan, bei den schweren Herzveränderungen auf luetischer Basis nicht anwendbar ist.

Literatur.

1) Senac, Praktische Abhandlung von den Krankheiten des Herzens. Uebers. Leipzig. 1781. S. 317ff. — 2) Heller, Ueber die syphilitische Aortitis und ihre Bedeutung für die Entstehung von Aneurysmen. Verh. d. d. path. Ges. München. 1899. — 3) Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. — 4) A. Hoffmann, Lehrbuch der funktionellen Diagnostik der Krankheiten des Herzens und der Gefässe. Wiesbaden. 1911. — 5) Wiesner, Ueber Erkrankungen der grossen Gefässe bei Lues congenita. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat. 1909. No. 20. — 6) Bruhns, Ueber Aortenerkrankungen bei kongenitaler Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1906. No. 8. — 7) L. Saathoff, Das Aortenaneurysma auf syphilitischer Grundlage und seine Frühdiagnose. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 52. — 8) J. Citron, Ueber Aorteninsuffizienz und Lues. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 2142. — 9) K. Donath, Ueber die Wassermannsche Reaktion bei Aortenerkrankungen und die Bedeutung der provokatorischen Quecksilberbehandlung für die Diagnose der Lues. Berliner klin. Wochenschr. 1909. — 10) R. Kreffting, Aorteninsuffizienz und die Wassermannsche Luesreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1910. No. 16. — 11) Aufrecht, Ein Fall von ringförmiger Atheromatose der Aorta ascendens usw. Deutsch. Arch. Bd. 53. S. 562. — 12) Joh. Fein, Der Nerv. laryng. inf. und die syphilitischen Erkrankungen der Aorta. Wien. med. Wochenschr. 1908. No. 16. — 13) Pelletier, Syphilis cardiaque. Schmidts Jahrb. 1890. XV. Zit. nach Grassmann. — 14) M. Greenes, Ein Fall von syphilitischer Endokarditis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1891. XIII. — 15) J. Mraczek, Die Syphilis des Herzens bei erworbener und ererbter Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893. II. — 16) M. Josef, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1894. — 17) K. Grassmann, Klinische Untersuchungen an den Kreislauforganen im Frühstadium der Syphilis. Deutsch. Arch. Bd. 68, 69. — 18) Döhle, Ueber Aortenerkrankungen bei Syphilitischen und ihre Beziehungen zur Aneurysmabildung. Deutsch. Arch. 1895. Bd. 55. — 19) Backhaus, Ueber Mesarteritis syphilitica und



deren Beziehungen zur Aneurysmabildung. Zieglers Beitr. 22. 3. 1897. — 20) Chiari, Ueber die syphilitischen Aortenerkrankungen. Verh. d. pathol. Gesellsch. Kassel. 1903. — 21) Mickle, Aortic aneur. and insanity. Brain. 1889. Juli. — 22) L. Saathoff, Herzkrankheit und Psychose. Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 10. — 23) Fr. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Diese Zeitschrift. Bd. 16. H. 5. u. 6. — 24) G. Reinhold, Ueber organische und funktionelle Herzleiden bei Geisteskranken. Münchener med. Wochenschr. 1894. No. 16 bis 18. — 25) v. Leube, Ueber Albuminurie bei Aortenklappeninsuffizienz. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 30.

XVI.

Aus der medizinischen Klinik am Hospital zum heiligen Geist
in Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. Treupel).

Röntgenkinematographische Studien über den Einfluss der normalen Respiration auf Herzgrösse und Herzlage.

Von

Dr. **Franz M. Groedel** (Frankfurt a. M. und Bad Nauheim),
Vorstand des Röntgenlaboratoriums der Klinik.

(Hierzu Tafel VII.)

Der Einfluss der Atembewegungen auf den Blutkreislauf ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt, obwohl sich zahlreiche Forscher seit dem Anfange des 17. Jahrhunderts mit dem Studium dieser Frage befasst haben. Eine Besprechung der älteren Arbeiten, die übrigens in den meisten Physiologiebüchern zitiert sind, erübrigt sich für uns, da in ihnen das Verhalten der Herzgrösse bei der Respiration gar nicht oder nur ganz nebenbei behandelt wird. Es ist das ja auch leicht verständlich, da die Ermittelung geringer Herzvolumänderungen früher mit Sicherheit nicht zu ermitteln waren, andererseits die respiratorischen Wellen in der Puls- und Blutdruckkurve der Ausgangspunkt aller Arbeiten waren.

Aber auch bezüglich der Frage, welchen Einfluss die Atembewegung auf Puls und Blutdruck ausübt, ist man noch zu keiner Einigung gelangt. Schon die Angaben über die Art der respiratorischen Puls- und Blutdruckschwankungen, über ihre Häufigkeit, die Umstände, unter welchen sie auftreten und vieles Andere finden wir bei den verschiedenen Autoren sehr abweichend. Und was uns die Erfahrung bereits lehrt, die Lektüre dieser Publikationen beweist uns, dass hier individuelle Momente massgebend sein müssen.

So erklärt sich weiterhin auch leicht, warum die ursächliche Begründung und die Bewertung der einzelnen, für die Atemschwankungen des arteriellen Blutstroms in Frage kommenden Kräfte, bei jedem Forscher wieder anders zu lesen ist, und warum das Tierexperiment, das oft ganz entgegengesetzte Resultate gezeitigt hat, hier nicht zum Ziele führt. Wir sind nicht in der Lage, uns nach dem vorliegenden Materiale

ein Urteil zu bilden. Es lässt sich nur sagen, dass die in Frage kommenden Kräfte folgende sein können:

1. Nervöse, mit der Atmung einhergehende Einflüsse auf das Herz oder den Gefässtonus.
2. Die wechselnde Saugkraft des Thorax auf die Gefässe oder das Herz selbst.
3. Die entsprechend der Atmung wechselnde Kapazität der Lungengefässe.
4. Der während der Atmung wechselnde Druck in den Abdominalgefässen.
5. Als rein mechanisches und vielleicht gerade individuell ausschlaggebendes Moment: der während der Atmung wechselnde Zug und Druck des Perikards auf Herz und Aortenursprung.

Während, wie schon gesagt, ursprünglich fast ausschliesslich der Einfluss der Respiration auf Puls und Blutdruck Gegenstand der Forschung war, ist seit Einführung der Röntgenuntersuchung gerade das Verhalten der Herzgrösse während der Atembewegungen in den Vordergrund des Interesses gerückt. Sehen wir zunächst, zu welchen Resultaten die Röntgenuntersuchung geführt hat.

Schon die Schirmuntersuchung zeigte, dass das Herz unter dem Einflusse der Atmung Form und Lage weit mehr ändert, als man früher angenommen hatte. Im allgemeinen gewannen die Untersucher den Eindruck, dass das Herz bei Inspirationsstellung des Zwerchfells kleiner erscheine, als bei Exspirationsstellung. Moritz (1), der während beider Atemphasen Orthodiagramme anfertigte, meinte, dass es sich um eine wirkliche Grössenabnahme des Herzschattens handle. In einer späteren Arbeit (2) bewies er dann, dass eine Verkleinerung des Herzens bei Tiefertreten des Zwerchfells durch Anspannung des mit dem Zwerchfell verklebten Perikards, bzw. durch den Druck des angespannten Herzbeutels auf das Herz, möglich sei. Auch Oestreich und De la Camp (3) sagen, dass der Herzschatten bei der Inspiration schmäler und mehr gestreckt erscheine. Ich selbst habe in meinen verschiedenen Arbeiten ebenfalls stets diese Ansicht vertreten. Erst kürzlich (4) habe ich aber an Hand mehrerer Fälle gezeigt, dass ein einwandsfreier Vergleich der Herzdimensionen bei verschiedenem Atemtypus mit den seither gebräuchlichen Untersuchungsmethoden unmöglich ist. Ich befinde mich hierin in Uebereinstimmung mit Goldscheider (5). Und in einer in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit (6) komme ich zu dem Schlusse, dass die Herzgrösse bei ruhiger Atmung nennenswerte Aenderungen nicht erleide, bei forcierter Atmung dagegen eine geringe inspiratorische Herzverkleinerung durch den Druck des angespannten Herzbeutels denkbar sei.

Nun sind aber auch Stimmen laut geworden, welche das Gegenteil behaupten, nämlich eine inspiratorische Herzgrössenzunahme. Zuntz



und Schumburg (7) glaubten schon im Jahre 1896, also ganz zu Beginn der Röntgenära, bei der Röntgendurchleuchtung eine beträchtliche Volumzunahme des Herzens bei forcierter Inspirationsanstrengung gesehen zu haben. Und Holzknecht und Hofbauer (8) stellten 1907 als Resumee ihrer Untersuchungen den Satz auf: Das Herz vergrössert sich, abgesehen von seinen pulsatorischen Grössenänderungen, bei der Inspiration, verkleinert sich bei der Exspiration, die Vorhöfe mehr als die Ventrikel. Ursache: inspiratorischer Zuwachs der Retraktionskraft der Lungen. Ich habe bereits im Atlas und Grundriss der Röntgendiagnostik (10) — und ebenso a. a. O. Arnsperger (9) — gegen diese Ansicht Stellung genommen. Ausführlicher habe ich mich in dieser Zeitschrift (6) kürzlich mit der Frage befasst.

Da die Herren Holzknecht und Hofbauer zu dieser meiner Arbeit in der nächstfolgenden Nummer der Zeitschrift einige Bemerkungen brachten, muss ich hier nochmals kurz begründen, warum ich nicht glauben kann, dass die Retraktionskraft der Lungen während der Inspiration auf das Herz dilatierend zu wirken vermag.

Zunächst habe ich unter Berufung auf die Moritzschen Tierexperimente und unsere röntgenologische Erfahrung auseinandergesetzt. dass die Retraktionskraft der Lungen auf den während der Inspiration stark angespannten Herzbeutel wohl kaum einen Einfluss haben könne. Im Gegenteil sei anzunehmen, dass der inspiratorisch längsgedehnte Herzbeutel das Herz komprimiere und vielleicht — so meinte ich ganz nebenbei — könne auch die sich ausdehnende Lunge selbst das Herz zusammenpressen. Aus dem Worte „sich ausdehnen" haben die Herren Holzknecht und Hofbauer gemeint, mir den Strick drehen zu können. Aber ich glaube wirklich die Versicherung nicht nötig zu haben, dass ich nie von einer aktiven Dehnung, sondern nur von der schon seit Haller feststehenden passiven Dehnung der Lungen gesprochen habe. Das Wort „aktiv" haben die Herren Holzknecht und Hofbauer meinen Worten beigefügt. Und ich halte nach wie vor die Frage für diskutabel, ob nicht die Lunge, wenn sie sich, der aktiven Brustkorberweiterung folgend, durch die einströmende Luft (passiv) ausdehnt, auf die Mediastinalorgane einen Druck ausüben kann. Denn bekanntlich übt strömendes Gas auf alle Wände eines Gefässes einen gleichen Druck aus. Während nun die peripheren Lungenteile entsprechend der Thoraxerweiterung sich passiv unter dem Luftdruck ausdehnen, muss der gleiche Druck auch auf die, nachweislich während der Atmung nahezu unbewegten Lungenteile, also auf die den Mediastinalorganen anliegenden Partien wirken, und so auf die Mediastinalorgane selbst einen Druck ausüben.

Wenn aber die Herren Holzknecht und Hofbauer meinen, ich müsste diesen, für unsere Auseinandersetzung ganz nebensächlichen, Druck der Lungen erst beweisen, so möchte ich dem entgegenhalten, dass es viel wichtiger wäre, zuvor zu erhärten, dass die Retraktionskraft der Lungen während der Inspiration überhaupt zur Entfaltung kommen kann. Meiner Ansicht nach ist die Retraktionskraft mit der Wirkung einer Uhrfeder zu vergleichen. Während wir die Feder spannen — passive Ausdehnung der Lungen — sammeln wir potentielle, also momentan wirkungslose Energie = Retraktionskraft. Erst wenn das Spannen der Feder beendet ist — Höhe der Inspiration — setzt sich die potentielle Energie in kinetische um. Also erst nach Beendigung der Lungendehnung kann die Retraktionskraft ihre Wirksamkeit entfalten.

Uebrigens stehe ich mit meiner Kritik der Holzknecht-Hofbauerschen Arbeit nicht vereinzelt da. Denn Dietlen (11) sagte kürzlich in bezug auf diese: „Ich kann



den verdienten Autoren den Vorwurf nicht ersparen, dass ihre Technik nicht einwandfrei und ihre Darstellung (auch wenn man von einem leicht zu erkennenden Druckfehler absieht) nicht ganz klar ist."

Auf jeden Fall ersehen wir aus den aufgeführten Meinungsverschiedenheiten, dass auch die Röntgenuntersuchung in der seitherigen Anwendungsweise nicht imstande ist, genauen Aufschluss über das Verhalten der Herzgrösse während der Atmung zu geben. Bei der Schirmuntersuchung vermag das Auge nicht den relativ schnell erfolgenden Bildwechsel in seiner Gesamtheit zu übersehen und klar zu beurteilen, die Orthodiagraphie hingegen kann uns nur einzelne krampfhaft festgehaltene — also möglicherweise entstellte — Stadien des Bewegungsvorganges wiedergeben.

Als mir daher die Konstruktion des ersten Röntgenkinematographen (12) geglückt war, ging ich sofort daran, neben anderen Fragen den Einfluss der normalen Atmung auf die Herzgrösse zu studieren. Im Verlauf von 2 Jahren habe ich eine grosse Anzahl röntgenkinematographischer Atmungsaufnahmen gemacht, so dass ich heute in der Lage bin, über das bezeichnete Thema ein ziemlich abschliessendes Urteil zu fällen.

Es sei hier in aller Kürze das Wesentliche meines Apparats[1]) und der Aufnahmetechnik geschildert. In 24 mit Metallböden versehenen Kassetten befindet sich je eine Platte bzw. ein Film mit je einem Verstärkungsschirm. Die Kassetten befinden sich in einem Magazin, welches an seiner Vorderwand für Röntgenstrahlen durchlässig ist. Gegen diese Wand lehnt sich das aufzunehmende Individuum an. Die Kassetten werden durch die Kraft eines Motors nach der Vorderwand des Magazins hin bewegt. Ist die erste Platte noch etwa 1 cm von der Vorderwand entfernt, so erfolgt automatisch die Einschaltung der Röntgenröhre, die 60 cm von dem Plattenmagazin entfernt aufgestellt ist. Im nächsten Moment fällt die exponierte erste Platte durch einen Schlitz in ein zweites unter dem ersten gelegenes Magazin, das allseitig gegen Röntgenstrahlen geschützt ist. Die zweite Platte rückt inzwischen vor, wird exponiert, abgestossen usw. Für die Aufnahmen benutzte ich anfangs einen leistungsfähigen grossen Induktor mit mehrteiligem Wehneltstift. In diesem Falle wurde die Röhre dauernd eingeschaltet und die Exposition durch eine grosse rotierende, mit Ausschnitten versehene Metallscheibe besorgt. In letzterer Zeit kam dagegen ein Einschlagapparat[2]) zur Verwendung, wodurch die ausserordentlich schwere Expositionsscheibe in Wegfall kommen konnte. Die 24 Expositionen wurden in der Regel in etwa 6 Sekunden vorgenommen, während der Patient ruhig weiter atmete.

Da es für die vorliegende Arbeit notwendig war, die Herzkonturen der sämtlichen Aufnahmen übereinander zu projizieren, wurden von den einzelnen Bildern die Herzkonturen, die Zwerchfellgrenzen und gewisse Orientierungslinien durchgepaust und die einzelnen Pausen alsdann von einem Berufszeichner übereinander gezeichnet.

Einige besonders markante Serienpausen seien hier zunächst besprochen.

Die Abbildungen 1 und 2 stammen von einer Serie, die von einem 22 jährigen, sehr kräftigen Arbeiter während fortlaufender, oberflächlicher,

1) Der Apparat wird von der A.-G. Reiniger, Gebbert & Schall in Erlangen gebaut, die mich nicht nur beim Bau des Apparats, sondern auch bei der Aufnahme der Bilder stets in weitgehendster Weise unterstützt hat.

2) „Unipulsapparat" der A.-G. Reiniger, Gebbert & Schall.



vollkommen unbeeinflusster Atmung aufgenommen wurde. Dargestellt ist nur der linke Herzrand und die linke Zwerchfellhälfte. In Abbildung 1 sind 7 während einer Inspiration gewonnene Bilder übereinander gezeichnet. Wir sehen das Zwerchfell gleichmässig langsam tiefer treten. Entsprechend der Zwerchfellverschiebung wandert auch der Herzkontur kaudalwärts. Die grösste Ausladung zeigt der linke Ventrikel beim zweiten Bild. Das erste Bild kommt in dieser Beziehung erst an dritter Stelle, während das siebente Bild, welches der tiefsten Inspiration entspricht, auch die geringste Ausladung des linken Ventrikelbogens zeigt. Bei der Exspiration (Abb. 2) steigen Zwerchfell und Herzkontur vollkommen gleichsinnig und gleichmässig nach oben.

Ebenfalls bei unbeeinflusster, fortlaufender und ruhiger Atmung aufgenommen sind die Serien zu Abbildung 3 und 4. Wir finden hier eine geringere Exkursionsbreite des Zwerchfells — wie wir ja überhaupt beim Mann nur relativ geringe Zwerchfellbewegungen sehen — und dementsprechend auch geringere Konturänderungen des Herzens.

In Abbildung 3 (22 jähriger mittelkräftiger Arbeiter) sind 4 während einer Inspiration aufgenommene Bilder vereinigt. Mit der Zwerchfellbewegung verglichen, sehen wir den rechten Herzschattenrand (rechter Vorhof) entsprechend dem Tiefertreten des Zwerchfells medianwärts, den linken Schattenrand des Herzens lateralwärts wandern. Das Herz erleidet also scheinbar in toto eine geringe Verschiebung von rechts nach links.

Von einem 17 jährigen, etwas grazil gebauten Arbeiter stammt die Abbildung 4, in welcher 5 während einer Inspirationsbewegung aufgenommene Photogramme vereinigt sind. In diesem Fall nimmt sowohl am rechten wie am linken Schattenrand die Ausladung fast gleichsinnig mit dem Abwärtstreten des Zwerchfells ab.

Vergleichen wir die bis jetzt besprochenen Abbildungen miteinander, so lässt sich etwa folgendes sagen: Die bei röntgenkinematographischer Untersuchung zu bemerkenden Konturveränderungen des Herzens während normaler, ganz unbeeinflusster, ruhiger Atmung sind, selbst bei stärkerem Vorwiegen der Abdominalatmung (Abb. 1 u. 2), äusserst gering, ja kaum messbar. Eine inspiratorische Herzvolumzunahme, wie sie besonders von Holzknecht und Hofbauer angenommen wird, kann mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden. Eine geringe allseitige Verkleinerung des Herzschattens um wenige Millimeter kommt manchmal zur Beobachtung. Diese Verkleinerung ist jedoch so minimal, dass sie allein durch die beim Abwärtstreten des Zwerchfells notwendig erfolgende leichte Streckung des Herzens erklärt werden kann. Bedenkt man ferner, dass die pulsatorischen Schwankungen des Herzschattens mindestens ebenso gross sind, wie die von mir beobachteten respiratorischen, dass man also im einzelnen Fall gar nicht sagen kann, ob die Grössenänderung des Herzschattens durch zufällige Aufnahme verschiedener Aktionsmomente des Herzens mit verursacht wird, so folgt



der Schluss, dass auch eine inspiratorische Volumabnahme des Herzens, wie sie Moritz als möglich hingestellt hat, abzulehnen ist.

Zur weiteren Klärung unseres Themas will ich nunmehr den Einfluss vertiefter, und endlich die Wirkung forcierter Atmung auf die Herzgrösse an einigen Beispielen erläutern. Beobachtungen beim Valsalvaschen und Müllerschen Versuch dürften dagegen, weil mit den normalen Verhältnissen nicht ohne weiteres vergleichbar, besser nicht in den Bereich unserer Besprechung gezogen werden.

Abbildung 5 stammt von einem 17 jährigen Arbeiter, der während der Kinematogrammaufnahme fortlaufend, aber absichtlich kräftiger als gewöhnlich geatmet hat. Aus äusseren Gründen sind hier gerade die während der Exspiration gewonnenen Bilder zusammengestellt. Die Serienpause zeigt sehr deutlich, dass bei vertiefter Atmung entsprechend den stärkeren Zwerchfellexkursionen auch die Herzverschiebung stärker hervortritt. Die Ausmessung der einzelnen Bilder ergibt jedoch auch in diesem Fall fast vollkommen gleiche Masse.

Auch die Serie der Abbildungen 6, 7 und 8 ist bei fortlaufender, vertiefter Atmung eines kräftig gebauten 18 jährigen Arbeiters gewonnen. In Abbildung 6 sind 9 Aufnahmen einer Exspirationsphase zusammengestellt. Der linke Herzschattenrand entfernt sich während der Ausatmung immer mehr von der Mittellinie, der rechte nähert sich ihr dagegen etwas. Bei der darauf folgenden Inspirationsbewegung (Abb. 7) sind 8 Aufnahmen erzielt worden. Hier sehen wir umgekehrt mit dem Tiefertreten des Zwerchfells eine deutliche Annäherung des linken Herzschattenrandes an die Medianlinie und ein etwas ausgesprocheneres Abrücken des rechten Randes. Abbildung 8, vom Beginn der nächsten Exspiration stammend, zeigt wieder deutlich die Verhältnisse der Abbildung 6. Wollten wir ohne genaue Ausmessung in diesem Fall die Grössenschwankungen des Herzschattens abschätzen, so würden wir sicherlich eine inspiratorische Abnahme des transversalen Herzdurchmessers um 2,5—3 cm vermuten. Messen wir aber (s. Abb. 9) die rechten und linken Medianabstände des Herzbildes bei den extremsten Stellungen genau nach, so finden wir rechts eine inspiratorische Zunahme um 0,2 cm, links eine Abnahme um 0,9 cm, mithin eine Abnahme der transversalen Herzdimension um 0,7 cm. Dagegen imponiert bei dieser Vergleichsweise die starke Herzverlagerung noch mehr. Wir sehen, dass das Herz durch die Inspirationsbewegung im Thorax nach unten verlagert und in die Länge gezogen wird (geringe Zunahme des Längsdurchmessers), dass es aber auch gleichzeitig etwas nach rechts gezogen wird.

Zum Schluss ein typisches Beispiel des Einflusses forcierter — also nicht mehr rein physiologischer — Atmung. Ein 16 jähriger, kräftig gebauter Arbeiter wurde nach genügender Einübung aufgefordert, langsam so tief wie irgend möglich zu atmen. Ich bringe in Abbildung 10 die



12 während einer Inspirationssphase gewonnenen Bilder. Wir sehen hier entsprechend der ausserordentlich grossen Exkursionsbreite des Zwerchfells auch ein hochgradiges Tiefertreten des Herzschattens. Diese beiden Bewegungen gehen im allgemeinen gleichsinnig und gleichzeitig vor sich, nur an einer Stelle — nicht so sehr bald nach Beginn der Atmungsphase — scheint die Dislokation sprunghaft zu erfolgen. Die grössere Verschiebung erfährt der linke Herzrand, wie auch das linke Zwerchfell sich weiter nach unten senkt denn das rechte, nämlich im Verhältnis von 6,5 : 4,8. Auch in diesem Falle dürfte die Herzvolumabnahme auf den ersten Blick bedeutend überschätzt werden. Messen wir (s. Abb. 11) genau nach, so finden wir am Ende der maximalen Inspiration den linken Medianabstand um 0,2 cm, den rechten um 0,4 cm verringert, sonach eine Gesamtabnahme der transversalen Herzdimension um 0,6 cm. Der Längsdurchmesser lässt sich im vorliegenden Fall nicht absolut exakt feststellen; er hat sich aber approximativ während der Einatmung von 12,6 auf 14,6, also um 2,0 cm vergrössert.

Besonderer Erörterung bedarf die Frage, ob etwa einzelne Herzabschnitte durch die Respiration direkt beeinflusst werden können.

Sagen doch Holzknecht und Hofbauer (8) ausdrücklich, dass die Teile, welche rechts liegen, weitaus grössere respiratorische Schwankungen ihres Standes aufweisen, als die links gelegenen; fernerhin, dass die kranialen Teile des Herzschattens grössere Exkursionen vollführen als die kaudalen, und zwar, weil diese Teile des Herzschlauches eine besonders geringe Dicke aufweisen, sodass sich hier die Schwankungen des negativen Druckes am meisten geltend machen könnten.

Dietlen (11), der die Verbreiterung des Herzschattens nur für den allerersten Beginn der Respiration zugibt, meint ebenfalls, dass dieses Phänomen rechts deutlicher als links zu beobachten sei, dass die Volumzunahme vorwiegend den rechten Vorhof betreffe, die Ventrikel dagegen zweifellos in geringerem Masse und erst sekundär. Das Verhalten des linken Vorhofs sei überhaupt noch nicht einwandsfrei festgelegt.

Diese röntgenologischen Mitteilungen haben gewiss etwas sehr Bestechendes, schon weil sie sich mit gewissen alten physiologischen Lehrsätzen zu decken scheinen, wenn wir nicht sagen wollen, auf ihnen fussen. Denn seitdem Donders (13) 1853 seine Aspirationstheorie aufgestellt und Einbrodt (14) ihren experimentellen Beweis erbracht hat, finden wir häufig die Ansicht vertreten, dass der Dondersche Aspirationsdruck direkt erweiternd auf die intrathorakalen Gefässe wirken müsse.

Nehmen wir z. B. eines der neuesten Physiologiewerke [Nikolai (15)] zur Hand, so lesen wir: Also auch die einzelnen Gefässe werden bei einem niedrigeren Druck in der Brusthöhle gemäss ihrer Biegsamkeit ausgebuchtet werden und darum werden die dickwandigen, formelastischen Arterien, speziell die Aorta, sehr wenig erweitert werden, mehr schon



die dünnwandigen Venen und am stärksten die Wände der Ventrikel und vor allem der Vorhöfe während der Erschlaffung.

Während sich die Physiologen im allgemeinen ähnlich, also noch recht zurückhaltend äussern, finden wir in einer klinischen Monographie Albrechts (16) eine klinische funktionelle Herzprüfung im wesentlichen auf der Dondersschen Theorie aufgebaut. Albrecht schreibt in seinem Buche wörtlich: „Als unausbleiblicher Effekt dieses Zuges stellt sich ausser der Erweiterung der Lungen selber eine Erweiterung sämtlicher blutführenden intrathorakalen Wege ein, unterschiedlich natürlich nach dem Grade der Nachgiebigkeit ihrer Wände gegen die dehnende Kraft des negativen Druckes. So werden sich überwiegend stark die grossen Venenstämme, die dünnwandigen Vorhöfe, die eigentlichen Lungengefässe erweitern müssen, erheblich weniger werden die Ventrikel, vornehmlich der starke linke, gedehnt werden. Das sind absolut feststehende physiologische Sätze."

Weiterhin finden wir dann erörtert, dass das Herz durch diesen „mechanischen Füllungszuwachs" passiv gedehnt werde, dass aber die blutführenden Wege und Hohlräume den Blutzuwachs nicht gleichmässig verteilt enthalten, sondern um so mehr, je dünner und nachgiebiger ihre Wände seien.

Gewiss ist die Tatsache feststehend, dass der zentripetale Lauf des Blutes in den Venen durch den Atmungsrhythmus beeinflusst wird — eine Theorie, die schon Valsalva und Haller (17) aufgestellt haben — und dass der Dondersche Aspirationsdruck für den gesamten intrathorakalen Blutkreislauf eminente Bedeutung besitzt. Aber kein Physiologe wird deshalb annehmen, dass infolge dieser Hilfskräfte an beliebiger Stelle eine lokale Blutüberfüllung eintreten könne. Der mechanische Füllungszuwachs bleibt wohl nicht für den Bruchteil einer Sekunde im Herzen. Er fliesst sofort dorthin ab, von wo die Hilfskräfte alarmiert wurden, zur Lunge resp. zu der inspiratorisch erweiterten Lungenblutbahn. Nicht im Herzen, sondern in der Lunge kommt der mechanische Füllungszuwachs zur Ausbildung; das Herz wird während der Inspiration nur von einer grösseren Blutmenge durchflossen als während der Exspiration, es wird die Strömungsgeschwindigkeit erhöht.

So lässt sich schon aus den bekannten physiologischen Tatsachen theoretisch die Unmöglichkeit einer inspiratorischen allgemeinen oder gar umschriebenen Herzvolumzunahme erweisen. Und wenn einige Untersucher nur zu Beginn der Inspiration eine schnell vorübergehende Vergrösserung des Herzschattens beobachtet haben wollen, so muss wieder auf die Unzuverlässigkeit der Schirmbeobachtung für solch diffizile Fragen hingewiesen werden. Bei kräftiger Pulsation kann die diastolische Ausdehnung des Herzens für eine sehr schnell vorübergehende Grössenzunahme gehalten werden (s. Abb. 1), während die inspiratorischen seitlichen Dislokationen des Mittelschattens (siehe Abb. 3, 6, 7 und 8) umschriebene Grössenzunahme einzelner Herzhöhlen unter Umständen vortäuschen können. Ebenso mag am linken Herzschattenrand die wurm-



förmig weiterwandernde Kontraktionswelle wie in Abb. 4 unter Umständen auch zur Annahme einer inspiratorischen Ausdehnung der oberen linken Herzbogen Veranlassung geben. Die Erscheinung endlich, dass bei forcierter Atmung recht oft (s. Abb. 10) nach anfänglich minimaler Bewegung des Herzschattens plötzlich eine starke Form- und Lageveränderung des Herzens einsetzt, darf man vielleicht so erklären, dass im Moment der ausgesprochenen Herzverlagerung die Hilfskräfte der Atmung einsetzen.

Als endgültiges Resumee können wir daher sagen: Während der normalen Atmung bewegt sich das Herz entsprechend der Exkursionsbreite des Zwerchfells mehr oder weniger stark auf und abwärts. Da aber das rechte Zwerchfell gewöhnlich eine geringere Bewegungsbreite wie die linke Zwerchfellhälfte besitzt, das Herz auch durch die Vena cava rechts fixiert ist, wird die linke Herzseite meist stärker durch die Atmung bewegt wie die rechte. Das Herz dreht sich oft gleichsam um einen Punkt, der an der Stelle liegt, wo rechtes Zwerchfell und rechter Vorhof zusammen stossen. Auch sehr geringe seitliche respiratorische Verschiebungen kommen zur Beobachtung, häufiger — aus den oben angeführten Gründen — nach rechts denn nach links. Eine inspiratorische Herzvolumzunahme ist nach röntgenkinematographischer Beobachtung nie vorhanden. Eine inspiratorische Volumabnahme des Herzens wird fast immer durch die inspiratorische, kaudalwärts gerichtete Dislokation und die oben beschriebene Drehbewegung vorgetäuscht. Exakte Ausmessung aber zeigt, dass bei ruhiger Atmung auch keine Verkleinerung, also überhaupt keine Dimensionsänderung eintritt. Selbst bei tiefer oder maximal forcierter Inspiration ist die Abnahme des transversalen Herzdurchmessers so gering, dass sie die pulsatorischen Grössenschwankungen des Herzens kaum überschreitet. Andererseits wird hier die geringe Grössenabnahme der transversalen Herzdimension durch die meist bedeutendere Zunahme des Längsdurchmessers vollkommen kompensiert.

Auch eine inspiratorische Volumzu- oder abnahme einer einzelnen Herzhöhle lässt sich röntgenkinematographisch nicht nachweisen, ebensowenig eine Zunahme der Herzdimensionen zu Beginn der Einatmung. Hiermit ist zugleich der Beweis erbracht, dass von den 5 Faktoren, die wir, wie Eingangs gesagt, für die respiratorischen Blutdruckschwankungen event. verantwortlich machen können, die ersten 4 gar keinen oder keinen nachweisbaren Einfluss auf Herzgrösse, -Lage und -Form haben. Dagegen ist der an fünfter Stelle genannte Faktor — der während der Atmung wechselnde Zug und Druck des Perikards auf das Herz — ebenso wie für die respiratorischen Blutdruckschwankungen[1]), auch für die respiratorischen Aenderungen der Herzgestalt verantwortlich zu machen; und hier wie dort ist das Mass der Aenderung annähernd proportional der Exkursionsbreite des Zwerchfells.

1) Das Ergebnis meiner oben zitierten Arbeit (6).

Literatnr.

1) F. Moritz, Methodisches und Technisches zur Orthodiagraphie. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904. Bd. 81. — 2) F. Moritz, Ueber Veränderungen in der Form, Grösse und Lage des Herzens beim Uebergang aus horizontaler in vertikale Körperstellung. Deutsches Archiv für klin. Med. 1905. Bd. 82. — 3) R. Oestreich u. de la Camp, Anatomie und physikalische Untersuchungsmethoden. 1905. Berlin. S. Karger. — 4) F. M. Groedel, Sind durch Bäder verursachte Herzgrössenänderungen röntgenologisch nachweisbar und wie kann man deren Zustandekommen theoretisch erklären? Zeitschr. f. Balneol. II. 22. — 5) Goldscheider, Ueber die Untersuchung des Herzens in linker Seitenlage. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 41. — 6) F. M. Groedel, Beobachtungen über den Einfluss der Respiration auf Blutdruck und Herzgrösse. Diese Zeitschr. Bd. 70. H. 12. — 7) N. Zuntz und S. Schumburg, Ueber physiologische Versuche mit Hilfe der Röntgenstrahlen. Du Bois' Arch. f. Physiologie. 1896. S. 550. — 8) G. Holzknecht und L. Hofbauer, Respiratorische Grössenschwankungen des Herzschattens. Mitt. a. d. Labor. f. radiol. Diagn. u. Ther. am a. Krkh. in Wien. 1907. H. 2. — 9) H. Arnsperger, Die Röntgenuntersuchung der Brustorgane. 1909. F. C. W. Vogel, Leipzig. — 10) F. M. Groedel, Atlas und Grundriss der Röntgendiagnostik in der inneren Medizin. 1909. J. F. Lehmann, München. — 11) H. Dietlen, Ergebnisse des medizinischen Röntgenverfahrens für die Physiologie. Asher u. Spiro: Ergebnisse der Physiologie. 1910. X. Jahrg. — 12) F. M. Groedel, Die Technik der Röntgenkinematographie. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 10. — 13) Donders, Beiträge zum Mechanismus der Respiration und Zirkulation usw. Zeitschr. f. ration. Med. 1853. — 14) Einbrodt, Ueber den Einfluss der Atembewegungen auf Herzschlag und Blutdruck. Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 11. — 15) G. F. Nicolai, Die Mechanik des Kreislaufs. In Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen. 1909. F. Vieweg, Braunschweig. — 16) E. Albrecht, Die Atmungsreaktion des Herzens. 1910. G. Fischer, Jena. — 17) zit. nach L. Luciani, Physiologie des Menschen. 1908. G. Fischer, Jena.

XVII.

Aus der Klinik für innere Krankheiten des Finsen-Instituts Kopenhagen.
(Oberarzt Dr. V. Rubow.)

Ueber die Sauerstoffmangelpolypnoe und deren Bedeutung für den Organismus.

Von

Carl Sonne.

Nach den gegenwärtigen Anschauungen wird die Atmung von der Kohlensäurespannung des Blutes reguliert, indem das Einzelindividuum immer mittels seiner alveolaren Kohlensäurespannung jene ungefähr konstant zu halten sucht[1]). Beim Ausführen einer Arbeit ist es somit die vermehrte Kohlensäureproduktion, welche eine so viel verstärkte Ventilation ergibt, dass die alveolare Kohlensäurespannung nur sehr wenig zu steigen braucht. Wird eine exzessive Arbeit ausgeführt, sinkt indessen die alveolare Kohlensäurespannung unter die normale hinab, gleichzeitig erfährt der Respirationsquotient eine starke Zunahme und wird grösser als 1. Nach Haldane und Douglas lässt sich dies in der Weise erklären, dass — wegen des durch die grosse Arbeit bedingten starken Sauerstoffverbrauches — ein augenblicklicher Sauerstoffmangel im Respirationszentrum vorhanden ist, und dass der Grenzwert (threshiold value) der Kohlensäureirritation dadurch in der Weise geändert wird, dass das Zentrum jetzt von einer niedrigeren Kohlensäurespannung irritiert wird, wodurch somit ausser der Kohlensäurepolypnoe[2]) zugleich eine Sauerstoffmangelpolypnoe sich einstellt. Die Kohlensäure wird dadurch stark aus dem Blute ausgelüftet und der Respirationsquotient steigt. Diese Hyperventilation wird nun von Haldane und Douglas als eine pathologische Erscheinung aufgefasst, indem sie der Meinung sind, dass sie von keinem Nutzen[3]) ist; gewiss tritt durch sie einige Vermehrung der

1) Ueber die diesbezüglichen Untersuchungen von Haldane und seinen Mitarbeitern siehe Journal of Physiol. 32, p. 225. 1905. 37, p. 355. 1908. 37, p. 390. 1908. 38, p. 401. 1909.

2) Das Wort „Dyspnoe" bezeichnet in diesem Artikel — nach Krehl — eine angestrengte, beschwerte, von Atemnot begleitete Respiration, während Polypnoe nur eine bloss verstärkte Respiration bedeutet.

3) Douglas and Haldane, Journ. of Phys. Bd. 38. 1909. It adds. a certain percentage to the lung ventilation without, apparently, therby causing anything but disadvantage to the organism (p. 439).



alveolaren Sauerstoffspannung ein, welche bei der reinen Arbeitskohlensäurepolypnoe am ehesten unverändert wie bei ruhiger Respiration ist; diese Erhöhung der Sauerstoffspannung muss aber ihrer Meinung nach für den Organismus ganz belanglos sein, weil bei der verhältnismässig geringen Erhöhung der alveolaren Sauerstoffspannung keine Rede von einer Zufuhr von wesentlich grösseren Sauerstoffmengen zum Organismus sein kann.

Indessen scheint dies — meiner Meinung nach — von vorne herein ganz unverständlich zu sein. Sollte die forcierte Respiration, welche während einer anstrengenden Arbeit entsteht, wirklich von keinem Nutzen sein? oder verhält es sich nicht gerade so, dass, wenn man bloss imstande ist nach einer grossen Arbeit genügend stark zu respirieren, werden keine besonders unangenehmen Empfindungen odér am ehesten eine angenehme Empfindung gefühlt, während man bei Atemlosigkeit, ganz bedeutend beschwert ist.

Sollte die tiefe, starke, recht angenehme Respiration, um deren Erreichung man sein Aeusserstes tut und wodurch man sich befriedigt fühlt, tatsächlich völlig zwecklos für den Organismus sein?

Haldane und Douglas fassen die Hyperventilation als eine Sauerstoffmangelpolypnoe[1]) auf, und es ist wohl unbegründet, daran zu zweifeln, dass es sich so verhält[2]).

Es wird deswegen von Interesse sein zu sehen, wie es sich mit der Polypnoe verhält, welche dadurch entsteht, dass man bei Ruhe sauerstoffarme Luft mit einer zweckentsprechend niedrigen Sauerstoffspannung einatmet.

Loewy[3]) hat gezeigt, dass erst, wenn der Sauerstoffgehalt in der Inspirationsluft kleiner als 16 pCt. wird, eine grössere Lungenventilation (d. h. eine Sauerstoffmangelpolypnoe) entsteht, wesentlich dadurch, dass die Respiration tiefer wird, indem die Frequenz am ehesten unverändert bleibt.

Wird der Sauerstoffgehalt in der Inspirationsluft kleiner, so nimmt derselbe auch in der Alveolarluft ab; die Abnahme ist aber, wenn die Inspirationsluft weniger als 16 pCt. Sauerstoff enthält, eine ungleiche, und zwar weil der letzte dann am wenigsten abnimmt; ihre Differenz wird

1) Es ist somit eine Hyperventilation, welche von einer gesteigerten Empfindlichkeit des Respirationszentrums gegenüber Kohlensäure herrührt, und diese Empfindlichkeit wird von Sauerstoffarmut im Blute und Respirationszentrum verursacht.

2) Porges, Leimdorfer und Markovici (Wiener klin. Wochenschr. No. 40. 1910) haben neulich die Vermutung geäussert, dass die Hyperventilation vom Organismus, um durch Auslüftung von Kohlensäure wieder eine normale Alkaleszenz im Blute zu erreichen, bewerkstelligt wird. Im Hinblick auf die Untersuchungen Hendersons über den Einfluss der Kohlensäureauslüftung auf den Organismus scheint dies keine plausible Auslegung zu sein.

3) A. Loewy, Untersuchungen über die Respiration und Zirkulation bei Aenderungen des Druckes und des Sauerstoffgehaltes der Luft. Berlin 1894.



immer kleiner, je weniger Sauerstoff die Inspirationsluft enthält. Die Ventilation wird somit immer grösser, je sauerstoffärmer die Inspirationsluft wird; und eine fortgesetzte Respiration wird bei einem Sauerstoffgehalte in der Inspirationsluft von weniger als etwa 9 pCt. unmöglich, während sie sonst bei einem höheren Sauerstoffgehalte in unbegrenzter Zeit fortgesetzt werden zu können scheint.

Falls man annimmt, dass der Luftaustausch zwischen Lungenluft und Blut durch Diffusion vor sich geht, so wie es jüngst von Krogh[1]) dargetan worden ist, wird es hier nicht so schwierig, den Nutzen der Ventilationsverstärkung zu verstehen. Die Sauerstoffaufnahme des Hämoglobins geht in der Weise vor sich, dass bei niedrigen Sauerstoffspannungen weit mehr infolge einer geringen Spannungserhöhung als bei den grösseren Sauerstoffspannungen infolge derselben Spannungserhöhung aufgenommen wird. Eine an und für sich geringe Spannungserhöhung des Sauerstoffs der Alveolarluft infolge einer verstärkten Respiration wird deswegen bei niedrigen Sauerstoffspannungen im Arterienblute von Bedeutung für die Sauerstoffaufnahme sein können, und zwar in höherem Grade, je weiter die Sauerstoffspannung den Blutes herabsinkt. Es ist somit leicht, den Nutzen der Sauerstoffmangelpolypnoe beim Einatmen von sauerstoffarmer Luft zu erklären.

Wie verhält sich nun die Sauerstoffmangelpolypnoe bei einer exzessiven Arbeit? Wenn die Sauerstoffspannung in den Lungenkapillaren wesentlich unverändert bleiben soll, muss — bei unveränderter aveolarer Sauerstoffspannung — die Geschwindigkeit der Blutzirkulation ungefähr proportional mit der Sauerstoffaufnahme zunehmen; denn, falls sie eine kleinere Zunahme erfuhr, musste jede Raumeinheit von Blut, welche die Lunge passiert, eine grössere Sauerstoffmenge aufnehmen; dies wird aber — wenn die Diffusionstheorie richtig ist — nur in dem Falle, dass die Sauerstoffspannung im Lungenkapillarblute vermindert wird, möglich. Das Herz wird, jedenfalls während einer grossen Arbeit, mit grossem Sauerstoffbedürfnisse keine mit der Sauerstoffaufnahme proportionale Blutgeschwindigkeit leisten können. Die Sauerstoffspannung in den Lungenkapillaren muss dann sinken, und zwar um so mehr, je grösser die Arbeit wird und je sauerstoffärmer das Venenblut in die Lungen einläuft. Hiermit ist aber eben die Bedingung dafür gegeben, dass sogar eine geringe Erhöhung der alveolaren Sauerstoffspannung der Sauerstoffaufnahme nützen kann, und dadurch wird die Bedeutung der Sauerstoffmangelpolypnoe als eine kompensatorische Veranstaltung verständlich. Nachdem es somit klar scheint, dass die Sauerstoffmangelpolypnoe in einem gewissen Verhältnis zu einer versagenden Blutzirkulation stehen muss, ist es naheliegend, zu überlegen, wie Patienten mit Herzkrank-

1) Krogh, The Mechanism of gas-exchange. Skandinavisches Arch. f. Phys. Bd. 23. 1910.



heiten, deren Leiden eben von einer versagenden Zirkulation herrühren, sich in dieser Beziehung verhalten. Rubow[1]) hat dargetan, dass die Polypnoe, welche man bei diesen Patienten treffen kann, eben den Charakter einer Sauerstoffmangelpolypnoe mit Erhöhung der alveolaren Sauerstoffspannung hat. Der Nutzen von dieser Sauerstoffmangelpolypnoe ist hier aus demselben Grunde einleuchtend, wie oben bei exzessiv arbeitenden normalen Individuen gezeigt worden ist, indem auch hier jede Raumeinheit von Blut eine grössere Menge Sauerstoff während seiner Passage durch die Lungen aufnehmen muss.

Dass ein normaler Mensch während einer exzessiven Arbeit und ein Herzpatient die niedrige Sauerstoffspannung in den Lungenkapillaren haben, rührt von der grösseren Sauerstoffarmut des den Lungen zugeführten Blutes her und vielleicht auch von einer relativ grösseren Verbrennung nebst Sauerstoffverbrauch, welche wahrscheinlich in den Lungen selbst vorgehen kann, wenn die Verbrennung, wie in dergleichen Fällen, sicherlich in den Geweben des übrigen Organismus eine ungenügende ist.

Je schlechter die Blutzirkulation eines Herzpatienten vor sich geht, desto leichter muss ihm eine Sauerstoffmangelpolypnoe beigebracht werden können, falls er sie nicht schon im voraus bei Ruhe hat. Es scheint somit, dass hier die Möglichkeit einer völlig objektiven Methode zur Untersuchung von der Leistungsfähigkeit eines Herzens vorliegt[2]).

Falls man nämlich bei einem Herzpatienten die Sauerstoffspannung der Inspirationsluft ändert (d. h. herabsetzt, oder, wo im voraus Sauerstoffmangelpolypnoe vorhanden ist, vergrössert), muss man eine Grenze finden, worüber eine Vergrösserung der Sauerstoffspannung keinen Einfluss auf die Grösse der Ventilation ausübt, während eine Herabsetzung der Sauerstoffspannung in der Inspirationsluft unter die Grenze eine verstärkte Ventilation hervorruft. Dieser Grenzwert ist dann ein Mass für die Leistungsfähigkeit des Herzens des Patienten, und liegt, wie früher erwähnt, bei normalem Atmosphärendruck und normalen Individuen bei etwa 16 pCt. Sauerstoff in der Inspirationsluft; bei Herzpatienten mit

1) Rubow, Studien über die Respiration bei Herzkrankheit. Festschrift für das Finseninstitut. Kopenhagen 1908. (Dänisch.) — Die kardiale Dyspnoe. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 3.

2) In der obenerwähnten Arbeit von Porges, Leimhofer und Markovici wird ein Prioritätsrecht betreffs der Publikation einer Methode zur Funktionsprüfungsuntersuchung von Herzpatienten geltend gemacht. Die Methode geht darauf aus, die Arbeit zu bestimmen, welche eben eine herabgesetzte Kohlensäurespannung in der Alveolarluft hervorruft. — Jeder Kliniker weiss, dass die Schwierigkeiten bei den bisher verwendeten Funktionsprüfungen eben hauptsächlich in der Dosierung der Arbeit liegen. Je nach der gewohnheitsmässigen Arbeit der verschiedenen Patienten (Schmied, Briefträger usw.) und der daraus folgenden ungleichen Entwicklung der Muskeln, werden Patienten mit Herzen, die im übrigen gleich sind, dieselbe Arbeit ungleich gut vertragen, was sicher auch durch ungleiche Lungenventilationsverhältnisse (d. i. Kohlensäurespannungen) sich zeigen wird; die von den Autoren angegebene Funktionsprüfung wird deswegen kaum den Erwartungen entsprechen.



einer mehr oder weniger schlechten Zirkulation muss der Sauerstoffgehalt höher, eventuell über dem Sauerstoffdrucke der Atmosphäre (20,9 pCt.) liegen. Anstatt die Grösse der Ventilation zu bestimmen, wird man sich mit der Bestimmung der alveolaren Sauerstoffspannung begnügen können. Wenn keine Sauerstoffmangelpolypnoe vorhanden ist, wird nämlich bei einer Erhöhung der Sauerstoffspannung der Inspirationsluft[1]) die Differenz zwischen der Sauerstoffspannung in der Inspirationsluft und in der Alveolarluft fortwährend dieselbe sein, und zwar, weil Einatmen von einer sauerstoffreicheren Luft dann keinen Einfluss auf die Respiration ausübt (Loewy). Die Sauerstoffspannung der Inspirationsluft, wo die Differenz eben kleiner zu werden anfängt, wird dann der gesuchte Grenzwert sein.

Bevor ich einiger Untersuchungen Erwähnung tue, welche ich zur Bekräftigung der Auffassung von der Sauerstoffmangelpolypnoe als eine kompensatorische Vorrichtung und zum näheren Verständnisse ihrer Bedeutung für den Organismus ausgeführt habe, muss ich die Methode, welche ich für die Untersuchung der Alveolarluft benutzt habe, beschreiben.

Eine einfache Methode zu direkter Untersuchung der Alveolarluft ist von Haldane und Priestly[2]) angegeben worden und besteht darin, dass die Versuchsperson ein Mundstück, das mit einem 4 englische Fuss langen und 1 englischen Zoll weiten Gummischlauch in Verbindung steht, in den Mund nimmt. Der Schlauch ist in dem vom Munde abgekehrten Ende offen und steht unweit des Mundes mittelst eines kleinen Gummischlauches mit einem mit Quecksilber gefüllten Rezipienten in Verbindung. Das Versuchsindividuum atmet nun einige Zeit ruhig durch die Nase, bis es auf ein gegebenes Zeichen schnell und so tief wie möglich durch das Mundstück und den Schlauch ausatmet. Sobald es die Expiration beendigt hat, setzt es die Zunge vor das im Mundstücke sich befindende Loch, bis mittelst des Rezipienten eine Probe aus der Luft, die im Schlauche beim Munde sich findet, entnommen worden ist. Diese Probe enthält also — falls genügend tief ausgeatmet worden ist — Alveolarluft.

Morawitz und Siebeck[3]) haben die Methode in der Weise modifiziert, dass das Versuchsindividuum mit geschlossener Nase erst ruhig durch das Mundstück und ein kurzes am anderen Ende offenes Rohr atmet. Auf ein gegebenes Zeichen wird tief durch das Rohr ausgeatmet, gleichzeitig wird es mit dem langen Schlauche in Verbindung gesetzt, und der Expirationsluftstrom somit durch diesen geleitet; bei

1) Dies gilt aber nur, solange es sich um Aenderungen von wenigen Prozenten des Sauerstoffes in der Inspirationsluft handelt; bei hohen Sauerstoffprozenten wird der vom Blutplasma physikalisch aufgenommene Sauerstoff das Resultat entstellen.

2) Haldane and Priestly, Journ. of phys. 1905. Vol. 32. p. 226.

3) Morawitz und Siebeck, Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. Deutsches Archiv. f. klin. Med. 1909. Bd. 97.



beendigter Exspiration wird mittelst eines besonderen Mechanismus das lange Rohr vom kurzen wieder weggedreht, indem gleichzeitig das lange Rohr, aus welchem die Probe jetzt entnommen werden kann, verschlossen wird. Durch diese Vorrichtung wird dem Uebelstand vorgebeugt, dass die Versuchsperson mit der Zunge das Rohr verschliessen. soll. Es ist indessen naheliegend, sich zu denken, dass, falls die tiefe Exspiration mit genügender Geschwindigkeit vorgenommen wird, die Alveolarluft, welche gleich, nachdem die Luft aus dem schädlichen Raume in der Trachea und den Bronchien passiert ist, kommt, in seiner Zusammensetzung nicht besonders von der später kommenden Luft abweichen wird. Um dies zu zeigen, habe ich die Methode Haldanes in der Weise nachgemacht, dass ich ausser eine Probe aus der Luft dem Mundstücke zunächst zu nehmen, gleichzeitig Luftproben an mehreren Stellen des langen Schlauches entnommen habe.

Bei einem an mir ausgeführten Versuche habe ich in einer Luftprobe, 25 cm vom Munde entnommen, 6,02 pCt. CO_2 und 13,14 pCt. O_2 gefunden. In einer Probe, 85 cm vom Munde, 6,16 pCt. CO_2 und 13,09 pCt. O_2 und in einer Probe, 145 cm vom Munde, 6,17 pCt. CO_2 und 13,11 pCt. O_2 und folglich so übereinstimmende Werte, wie man sie hier überhaupt wünschen kann, gefunden. Haldane und Priestly haben übrigens auch dargetan, dass man schon nach einer Exspiration auf 500 cm konstante Werte für die Zusammensetzung der übrigen Luft erhält; um den langen unbequemen Schlauch und dessen immer beschwerliche Verschliessung zu meiden, habe ich deswegen die Entnahme der Alveolarluft folgendermassen ausgeführt:

Um die Respiration möglichst natürlich zu machen, habe ich das Versuchsindividuum sowohl durch die Nase als auch durch den Mund nach Belieben atmen lassen, und deswegen die von Rubow[1]) angegebene Respirationsmaske mit einem nur sehr kleinen schädlichen Raum verwendet. Das trichterförmig zugespitzte Ende der Maske wird mit einem kurzen, etwa 9 cm langen und 2 cm weiten Glasrohre, durch welches die Respiration ungehindert und natürlich vorsichgehen kann, in Verbindung gesetzt. Durch Beobachtung der Schwingungen einer kleinen Watteflocke, die auf dem Glasrohre vor dessen nach aussen offenen Ende angebracht worden ist, überzeuge ich mich davon, dass die Respiration gleichmässig und regelmässig vor sich geht. Auf der Mitte des Glasrohres befindet sich ein kleines, enges Seitenrohr, welches mittelst eines kleinen Gummischlauches in Verbindung mit dem Quecksilbergefäss gesetzt wird. Wenn nun die Versuchsperson eine Zeitlang ruhig durch das Rohr geatmet hat, und ich mittelst der Watteflocke sehe, dass er gleich am Ende einer normalen Exspiration ist, und dass die Luft des schädlichen Raumes somit längst aus dem Rohre ausgeblasen worden

1) In Skand. Arch. f. Physiol. XXIV. 1911 beschrieben.

ist, wird er durch ein im voraus verabredetes Zeichen dazu aufgefordert, schnell und tief zu exspirieren. Die Watteflocke wird einen grossen Ausschlag machen, und während dies anhält, und ein starker Strom von Alveolarluft durch das Glasrohr geht, wird der Hahn des Rezipienten geöffnet und die gewünschte Luftprobe entnommen, indem man darauf Acht gibt, dass der Hahn wieder geschlossen ist, bevor die Watteflocke ihren Ausschlag beendigt hat; bei einer passenden Weite der Durchbohrung des Hahnes und mit etwas Uebung lässt sich dies sehr leicht bewerkstelligen.

Die von mir erhaltenen Resultate weichen — wie aus untenstehender Tabelle hervorgeht — auch nicht von denen von Haldane und Priestly ab, welche bekanntlich gefunden haben, dass die alveolare Kohlensäurespannung bei verschiedenen Individuen eine verschiedene, bei demselben aber eine annähernd konstante ist. Da meine Versuche bei nur unerheblichen Barometerschwankungen ausgeführt worden sind, führe ich hier nur die Prozente an. Ausser dem Kohlensäureprozent habe ich gleichzeitig das Sauerstoffprozent und den aus diesen beiden Zahlen berechneten Respirationsquotienten angeführt. Die Abweichungen der Kohlensäureprozente bei demselben Individuum sind hier nicht grösser als die

Versuchs-person	Alveolare CO_2 pCt.	Alveolarer O_2 pCt.	Resp.-Quotient
C. S.	5,75	12,86	0,66
	5,78	12,74	0,65
	6,08	12,48	0,65
	5,97	13,00	0,70
	6,01	12,34	0,64
	5,98	13,08	0,71
	5,66	13,15	0,68
	5,72	12,76	0,65
	5,78	12,90	0,67
	5,77	13,35	0,71
	5,85	13,42	0,73
	6,06	12,63	0,68
	5,71	13,96	0,78
S.	5,75	14,36	0,85
	6,01	13,62	0,78
	6,02	13,76	0,80
	5,90	13,47	0,75
	5,92	13,80	0,79
H.	5,43	14,85	0,87
	5,39	15,09	0,90
	5,64	14,79	0.90
	5,40	15,03	0.89
	5,35	14,49	0.80
	5,56	14,73	0,87
	5,67	14,82	0,91
P.	5,25	14,82	0,83
	5,44	14,86	0,78
	5,24	15,19	0,89
	5,47	14,79	0,86
	5,33	14,17	0,74



von Haldane und Priestly und später von Morawitz und Siebeck gefundenen.

Mittelst dieses Apparates habe ich die Spannung der Alveolarluft nach einer exzessiven Arbeit bestimmt. Um eine möglichst grosse Respirationsanstrengung zu erzeugen, ist — im Gegensatze zu den früheren Untersuchungen — keine Arbeit von einer bestimmten Grösse ausgeführt worden, sondern eine Arbeit, welche so gross ist, wie für die Versuchspersonen überhaupt möglich. Es ist folgendermassen gemacht worden: An 6 normalen Frauen und an 2 normalen Männern ist bei Ruhe erst die Alveolarluft gleich vor der Arbeit untersucht worden, welche beim Hinauf- und Hinablaufen auf Treppen ausgeführt wurde, bis die Versuchsindividuen absolut erschöpft waren, was in der Regel nach einem schnellen Laufe, zweimal die Treppen hinauf und hinab durch zwei Stockwerke, eingetreten ist; während sie gleich nach dem Laufe stark von Lufthunger gequält waren, habe ich eine Alveolarluftprobe entnommen; wenn der Lufthunger sich einigermassen verloren hatte — in der Regel nach wenigen Minuten — und die Respiration angenehmer geworden war, habe ich wieder eine Probe entnommen, und wenige Minuten darnach, wenn der Lufthunger völlig vorüber war, in der Regel wieder eine Probe; ich erhielt dann die untenstehenden Zahlen:

Versuchsperson	Vor der Arbeit			gleich nach der Arbeit			etwa 2 Min. nach der Arbeit			etwa 5 Min. nach der Arbeit		
	CO_2	O_2	Kot	CO_2	O_2	Kot	CO_2	O_2	Kot	CO_2	O_2	Kot
Frauen												
S. O.	4,52	15,42	0,78	5,73	14,90	0,93	—	—	—	—	—	—
N. B.	4,50	15,78	0,84	5,54	15,44	1,01	5,06	16,57	1,21	—	—	—
T. P.	5,21	14,52	0,78	6,64	14,77	1,09	4,85	17,08	1,35	4,46	16,98	1,17
J. S.	6,25	11,59	0,62	5,65	15,26	1,00	5,85	16,06	1,26	—	—	—
K. N.	5,39	13,26	0,65	5,69	15,09	0,97	4,87	16,26	1,05	4,72	15,91	0,92
E. H.	5,61	15 02	0,93	6,87	13,98	0,98	5,39	16,71	1,38	4,84	16,43	1,09
C. W.	5,22	Misslungen	—	5,32	13,96	0,71	4,07	17,81	1,42	4,02	17,67	1,31
Männer												
J. B.	5,47	15,08	0,97	6,00	15,80	1,22	5,71	16,30	1,31	—	—	—
C. S.	5,61	14,81	0,89	6,04	15,44	1,13	4,97	17,47	1,91	5,11	15,61	0,95

Eigentümlich für diese Zahlen ist, dass der Sauerstoffgehalt in der Alveolarluft, gleich nach der exzessiven Arbeit, während der Lufthunger vorhanden ist, weit niedriger als später, wo der Lufthunger vorüber ist und die Respiration leicht und ungehindert vorsichgeht. Der Sauerstoffgehalt ist in 3 von den Fällen sogar etwas niedriger gleich nach der Arbeit als bei Ruhe vor der Arbeit; aber selbst in den Fällen, wo der Sauerstoffgehalt bedeutend grösser als während ruhiger Respiration ist, erfährt er noch eine beträchtliche Zunahme, wenn erst die Versuchsperson verspürt, dass die Respiration genügend stark und tief gemacht werden kann. Das Charakteristische bei der Sauerstoffmangelpolypnoe ist nach Haldane, dass der Kohlensäuregehalt niedriger und der Sauer-



stoffgehalt höher als bei ruhiger Respiration ist, und dass gleichzeitig der Respirationsquotient[1]) vergrössert worden ist.

Man sieht jetzt, dass, obgleich das Sauerstoffbedürfnis wahrscheinlich grösser gleich nach der Arbeit sein muss, die Respiration erst, wenn die Sauerstoffmangelpolypnoe frei und ungehindert vorgehen kann, eine relativ angenehme wird, so dass der Lufthunger eben eine Beziehung zu einer zu niedrigen alveolaren Sauerstoffspannung zu haben scheint und bei zunehmender Sauerstoffspannung schwindet.

Falls die Respiration nicht eine zu hohe Kohlensäurespannung im Blute zu eliminieren imstande war, würde die Respiration auch beschwert sein. In den meisten der hier untersuchten Fälle — siehe jedoch J. S., wo die Beschwerde völlig so gross, wie bei den anderen war — kann es deswegen nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die vergrösserte Kohlensäurespannung gleich nach der Arbeit möglicherweise einen Einfluss auf die Beschwerde ausgeübt haben kann; wie es aber aus den Spannungen der Alveolarluft längere Zeit nach der Arbeit hervorgeht, ist es klar, dass die Kohlensäurespannung schon bevor der Lufthunger völlig vorüber ist, unter die für das Individuum eigentümliche Spannung hinabsinkt, und dass jener erst, wenn eine genügend hohe Sauerstoffspannung erreicht worden ist, und die typische Sauerstoffmangelpolypnoe anfängt, sich verliert.

Falls man, wie es am korrektesten ist, die Dyspnoe scharf von der Polypnoe unterscheidet, wird man sagen können, *dass in der ersten Zeit nach der Arbeit eine Sauerstoffmangeldyspnoe und später eine Sauerstoffmangelpolypnoe vorhanden ist.* Es ist leicht verständlich, dass man während einer genügend grossen Arbeit eventuell nicht dazu imstande sein kann, seine Alveolarluft hinlänglich auszuatmen und zu erneuern, wenn die extreme Lungenerweiterung, welche sicher die grosse Arbeit begleiten muss, in Betracht gezogen wird, eine Lungenerweiterung, die eventuell nicht die tiefe Respiration, welche für die Lungenauslüftung eine Notwendigkeit ist, erlauben wird.

Verhältnisse, die den obenstehenden bei normalen Individuen während einer zu grossen Arbeit untersuchten entsprachen, konnte ich bei sauerstoffmangeldyspnoischen Herzpatienten zu finden erwarten — d. h. eine verhältnismässig niedrige Sauerstoffspannung — und danach eventuell eine erhöhte Kohlensäurespannung, welche somit eine sekundäre Erscheinung sein sollte, während man bei Individuen, die nur sauerstoffpolypnoisch sind, eine Erhöhung der Sauerstoffspannung und eine Herabsetzung der Kohlensäurespannung mit eventuell unverändertem Quotienten

1) Falls man bei einem an Sauerstoffmangelpolypnoe leidenden Herzpatienten einen niedrigen Kohlensäuregehalt, einen hohen Sauerstoffgehalt und einen normalen Quotienten findet, rührt es sicher daher, dass die Polypnoe schon so lange gedauert hat, dass der Kohlensäureüberschuss im Blute ausgelüftet worden ist.



finden muss; das letzterwähnte, weil eine Polypnoe, wie oben erwähnt, nur eine relativ kurze Zeit, um den Kohlensäureüberschuss aus dem Blute auszulüften, braucht. Leider habe ich keine Gelegenheit gehabt, Alveolarluftproben einem tatsächlich dyspnoischen Herzpatienten zu entnehmen. Von zwei bei Ruhe polypnoischen Herzpatienten — beide an Myocarditis chronica leidend — habe ich beim einen 3,52 CO_2 und 16,82 O_2 (Quot. = 0,82) und beim anderen 4,09 pCt. CO_2 und 16,22 pCt. O_2 (Quot. = 0,83) gefunden; also wie erwartet, eine hohe Sauerstoffspannung und eine niedrige Kohlensäurespannung. Vergleichsweise können folgende Zahlen von einem an Stenosis und Insuf. mitral. leidenden Herzpatienten angeführt werden; bei Ruhe war das Leiden polypnoisch nicht wahrnehmbar. Die Werte weichen von denen bei normal gefundenen nicht besonders ab.

Versuchsperson		CO_2 pCt.	O_2 pCt.	Resp.-Quotient
O.	1/3	4,31	15,16	0,70
	3/3	4,47	15,07	0,72
	4/3	4,33	15,47	0,75
	7/3	4,48	15,23	0,74
	10/3	4,46	15,28	0,74
	11/3	4,70	14,73	0,71
	14/3	4,39	15,41	0,75
	16/3	4,25	15,52	0,74
	18/3	4,61	15,11	0,75
	22/3	4,55	15,47	0,79

Der Versuchsperson T. P. habe ich eine sehr sauerstoffhaltige Luft nach einer der früher beschriebenen ähnlichen Arbeit einatmen lassen; es stellte sich dann heraus, dass der Lufthunger und die Beschwerden sofort schwanden, und die Respiration fast augenblicklich frei, tief und angenehm wurde. Die Ventilationsherabsetzung — wegen des Aufhaltens der Sauerstoffpolypnoe — welche man beim Sauerstoffeinatmen nach einer grösseren Arbeit erwarten darf, habe ich dadurch gesehen, dass ich T. P. entweder gewöhnliche Luft oder Sauerstoff aus einem Spirometer nach derselben anstrengenden Arbeit einatmen liess; beim Anfange der Spirometerrespirationen war kein Lufthunger vorhanden. Im ersten Falle wurden 55 Liter gewöhnliche Luft während 2 Minuten, im letzten nur 38 Liter während 2 Minuten eingeatmet[1]).

Eine Herabsetzung der Kohlensäurespannung des Blutes gibt nach Henderson[2]) eine Erhöhung der Pulsfrequenz. Die schnelle Pulsfrequenz, die man während der Sauerstoffmangelpolypnoe bei Herzpatienten und bei

1) Hill und Flack (Journ. of phys., Bd. 38, 1909, P. XXVIII) haben Athleten nach einer grossen Arbeit Sauerstoff einatmen lassen; es wird dann bald eine unveränderte, bald eine herabgesetzte Ventilation gefunden. Sie wissen aber auch nichts davon, inwiefern Sauerstoffmangelpolypnoe tatsächlich vorhanden gewesen ist.

2) Jondell Hendersen, The amer. journal of phys. 1908. Vol. 21. p. 127. Ibid. 1909. Vol. 23. p. 345. Ibid. 1909. Vol. 24. p. 67.



Normalen nach einer grossen Arbeit findet, kann somit vielleicht zum Teil von einer Auslüftung der Kohlensäure des Blutes, und von der daraus folgenden niedrigeren Spannung im Blute und in der Alveolarluft, welche ungefähr dieselbe Spannung haben (Krogh), herrühren. Dadurch, dass ich sauerstoffpolypnoeische Versuchspersonen entweder reinen Sauerstoff oder atmosphärische Luft nach derselben anstrengenden Arbeit einatmen liess, habe ich untenstehende Pulszahlen erhalten. Die Zahlen geben die Pulszahlen pro Viertelminute mit einem Zwischenraum von 5 Sekunden zwischen jeder Zählung an.

Pulszahlen beim Einatmen von atmosphärischer Luft und beim Einatmen von Sauerstoff nach derselben anstrengenden Arbeit:

J. L.		S. O.		T. O.	
Atm. Luft	Sauerstoff	Atm. Luft	Sauerstoff	Atm. Luft	Sauerstoff
38	37	36	36	40	42
39	33	33	30	40	37
35	30	31	28	38	32
31	30	27	23	38	30
28	29	24	20	35	30
27	26	24	21	23	30
26	24	23	21	2 Min.	
24	23	21	21		
24	22	22	20		
3 Min.					

Es ist natürlich nicht leicht zu entscheiden, wie viel Einfluss der Sauerstoff an sich hier auf die Pulsfrequenz ausgeübt hat, doch ist es wohl unzweifelhaft, dass die herabgesetzte Ventilation und daraus folgende verminderte Auslüftung von Kohlensäure einigen Einfluss gehabt hat.

Man sieht bei Normalen sehr oft, dass die Pulsfrequenz bei der Ausführung einer gleichmässigen, moderaten Arbeit sinkt. Bei einer wohlgelungenen Herzgymnastik mit schwachen Widerstandsbewegungen kann man bei Herzpatienten angeblich auch eine Herabsetzung der Pulsfrequenz erreichen. Es scheint nicht unberechtigt zu sein, diese Pulsdepression mit einer wenig erhöhten Kohlensäurespannung im Blute während der kleinen Arbeit, die keine Andeutung einer Sauerstoffpolypnoe gegeben hat, in Verbindung zu setzen. Bei einem Herzpatienten, welcher bei Ruhe sauerstoffmangelpolypnoeisch ist, wird man, selbst bei der allervorsichtigsten Gymnastik, keine Pulsdepression erwarten können.

Die Unannehmlichkeiten, welche man während einer Sauerstoffmangelpolypnoe haben kann, bestehen nicht so sehr darin, dass man so stark respirieren muss; es wird vielmehr als eine Annehmlichkeit empfunden, dass man überhaupt imstande ist, wieder zu Atem zu kommen. Die Unannehmlichkeiten liegen vielmehr in einer gewissen Empfindung von Schwindel und Unsicherheit, sowie auch in einem mehr oder weniger heftigen Herzklopfen; Erscheinungen, welche somit, wie erwartet, völlig denen entsprechen, die Henderson bei einer zu niedrigen Kohlensäurespannung des Blutes findet. Wenn die Symptome des Kohlensäuremangels



nicht immer bei sauerstoffmangelpolypnoeischen Herzpatienten so deutlich zum Vorschein kommen, rührt dies daher, dass bei ihnen — infolge einer kleinen Arbeit oder einer aus dem Innern des Organismus stammenden Schwierigkeit — oft nur ein ganz kleiner Uebergang zwischen der Sauerstoffmangelpolypnoe und Sauerstoffmangeldyspnoe ist, wodurch das klare Bild der Sauerstoffmangelpolypnoe entstellt wird. Falls man nicht eben mit einem Falle zu tun hat, welcher an der Grenze einer Sauerstoffmangeldyspnoe steht, muss es logisch sein, die Sauerstoffmangelpolypnoe mittelst Einatmen von kohlensäurereicher Luft zu behandeln. Mit einem passenden Kohlensäuregehalte in der Inspirationsluft könnte man eine grössere Kohlensäurespannung im Blute und gleichzeitig — bei verstärkter Ventilation — eventuell verbesserte Bedingungen für die Sauerstoffaufnahme erzielen. Dies stimmt auch sehr gut mit der Beobachtung Rubows[1]) überein, dass gewisse Herzpatienten sich besser befinden, wenn sie ihre Exspirationsluft teilweise einatmen. Das kohlensäurereichere Blut bietet sicher auf irgend eine Weise dem Herzen bessere Arbeitsbedingungen dar, und dadurch die Möglichkeit einer tieferen Respiration, welche wieder unterstützend auf die Arbeit des Herzens wirken kann.

---

1) Rubow, Eine Beobachtung bei Herzkrankheiten. Festschrift des Finseninstitut. 1908 (dänisch).

XVIII.

Aus der IV. medizin. Abteilung und dem patholog.-chem. Laboratorium der K. K. „Rudolfstiftung“ in Wien.

Ueber Urämie.

Von

Prof. **Friedrich Obermayer** und Dr. **Hugo Popper.**

Seit der Erkenntnis des Zusammenhanges urämischer Erscheinungen mit Erkrankungen der Nieren hat die Theorie der Urämie viele Wandlungen erfahren, ein Bild des Wechsels pathologisch-physiologischer Anschauungen. Jede Theorie musste auf das Zentralnervensystem als den wichtigsten Angriffspunkt der Schädlichkeiten rekurrieren; diese selbst können physikalischer oder chemischer Natur sein, wonach die Theorien in physikalische und chemische zerfallen.

Als anatomische Theorie wird vielfach jene Gruppe der physikalischen bezeichnet, nach welchen die physikalischen Zustandsänderungen von makroskopisch erkennbaren anatomischen Veränderungen des Gehirns gefolgt sind, welche dann die unmittelbare Ursache für den Ausbruch der Urämie abgeben. Traube führte im Anschluss an Owen Rees und Rilliet die Urämie auf Oedem und Anämie des Gehirns zurück. Das Oedem entsteht durch Hydrämie bei gleichzeitig bestehender Drucksteigerung im arteriellen System, und je nach der Lokalisation desselben verändert sich das klinische Bild. Bei Alleinbeteiligung des Grosshirns dominiert das Koma, Krämpfe treten bei Mitbeteiligung des Mittelhirns auf. Traube suchte seine Theorie durch Experimente zu stützen, doch zeigen sich bei Tieren nach Wasserinfusion in die Karotiden Koma und Krämpfe erst bei einer Drucksteigerung, wie sie beim Menschen nicht vorkommt. Cohnheim und Lichtheim zeigten, dass trotz Einführung grosser Flüssigkeitsmengen und bedeutender Blutdrucksteigerung im Experiment das Gehirnödem manchmal ausbleibt. Der klinische Nachweis von Urämien, wo Hydrämie und erhöhte Spannung fehlen (Bartels), einerseits, die zahlreichen Fälle, bei denen die Autopsie ausgebreitetes Oedem des Gehirns aufwies, im Leben aber alle zerebralen Erscheinungen vermisst wurden, mussten die Allgemeingültigkeit dieser Lehre ausschliessen. Eine neue Formulierung fand die Traubesche Theorie durch Rosenstein: Die urämischen Erscheinungen sind durch akute, ausgebreitete oder zirkumskripte Gehirnanämie, mit oder ohne Oedem, bedingt; Ursache der Anämie sind örtliche Gefässkrämpfe, hervorgerufen



durch die Giftwirkung retinierter Harnbestandteile auf die Gefässnerven; einen ähnlichen Standpunkt nehmen auch Leichtenstern und Senator ein, ferner Forlanini und Riva-Rocci, die bei Urämie im Blute drucksteigernde, wahrscheinlich den kranken Nieren entstammende Fermente nachwiesen.

Die rein physikalischen Theorien gehen bis auf die Mitte des vorigen Jahrhunderts zurück. Nach Schottin, Oppler, Rommelaere, Voit würde die Retention und Ansammlung von Harnbestandteilen im Blute und den Geweben den normalen Ablauf der Stoffwechselvorgänge behindern; es wird entweder die Verarbeitung des Eiweisses gehemmt (Rommelaere), oder der Flüssigkeits-, Salz- und Gasaustausch in den Geweben gestört. In ganz präziser Weise wird diese Anschauung in neuester Zeit wieder von Lindemann vertreten. Durch Anstieg der molekularen Konzentration des Blutes (nachgewiesen durch Kryoskopie) kommt es zur Verlangsamung der osmotischen und Diffusionsströme zwischen diesem und den Geweben, also physikalisch zu einer schweren Schädigung des Stoffwechsels. Nach ihren experimentellen Untersuchungen an Kaninchen schliessen sich Couvée, van Maanen und Talma dieser Anschauung an. Bei Kaninchen sinkt nach doppelseitiger Nephrektomie der Gefrierpunkt des Blutes langsam; bei einer bestimmten Höhe desselben setzen Krankheitserscheinungen ein. Im Gegensatz hierzu vermisste Gabbi bei künstlich urämisch gemachten Hunden und Kaninchen die Gefrierpunktserniedrigung, und Strauss fand beim Menschen keinen Parallelismus zwischen Erhöhung der molekularen Konzentration und urämischen Erscheinungen. Gegen diese Theorie sprechen auch jene, allerdings seltenen Fälle von Urämie, wo der Gefrierpunkt des Blutes gegen die Norm nicht herabgesetzt war, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass Hydrämie die wahre molekulare Konzentration verschleiern kann (Koranyi, A. Landau).

Die oben erwähnte Anschauung, nach welcher Gefässkrämpfe und Anämie durch eine Giftwirkung bedingt seien, bildet die Brücke zwischen der physikalischen und chemischen oder Gifttheorie. Zunächst sei die Retentionstheorie besprochen, welche die Urämie auf Retention einzelner oder mehrerer Harnbestandteile bezieht. Die älteste Angabe rührt von Wilson her, der die von ihm, Bostock und Christison nachgewiesene Retention von Harnstoff als Ursache der Urämie ansah. Experimentelle Untersuchungen, welche die Ungiftigkeit des Harnstoffs in den bei Urämischen gefundenen Mengen nachwiesen, klinische Erfahrungen, dass bei reichlichster Harnstoffanhäufung im Blute jedes Zeichen von Urämie fehlen, Urämie ohne nachweisbare Harnstoffretention auftreten kann, brachten diese Theorie zu Fall, doch baute auf dem Nachweis der häufigen Harnstoffretention Frerichs seine Theorie auf. Retention von Harnstoff ist die Vorbedingung, die (durch ein Ferment bewirkte) Umwandlung in kohlensaures Ammoniak bringt die Urämie

zum Ausbruch. Durch Injektion von kohlensaurem Ammoniak in die Blutbahn erzeugte Frerichs bei Tieren urämieähnliche Erscheinungen, er wies dasselbe im Blute und verschiedenen Ausscheidungen der Urämiker nach. Die Umwandlung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak sollte nach Treitz bei der Ausscheidung auf die Darmschleimhaut stattfinden, die Rückresorption ruft die urämischen Erscheinungen hervor. Als Kühne und Strauch für die experimentelle Urämie, Rosenstein für die menschliche Pathologie den Nachweis führten, dass das Blut in der Regel kein Ammoniak enthalte, war der Theorie von Frerichs der Boden entzogen. Neuere Untersuchungen mit verbesserten Methoden haben nun ergeben, dass manchmal bei Nephritis, in der Regel bei Urämie der Ammoniakgehalt des Blutes über die Norm erhöht ist. Winterberg fand in einem Fall von urämischem Koma zweimal soviel Ammoniak als normal, und Salaskin machte auf die Aehnlichkeit des klinischen Bildes der Urämie mit den Erscheinungen aufmerksam, die bei Hunden mit Eckscher Fistel auftreten, und auf die bei diesen zu konstatierende bedeutende Vermehrung des Ammoniakgehalts des Blutes und besonders des Gehirns, doch fand weder er noch Winterberg nach Nephrektomie oder Ureterenunterbindung Ammoniakvermehrung im Blute, und Winterberg bei zwei Fällen von Urämie den Ammoniakgehalt des Gehirns im Vergleich zu den bei Hunden gefundenen Zahlen normal. Nach Strauss steigt bei Urämie der NH_3-N des Blutes, ebenso hat Rumpf eine beträchtliche Vermehrung des NH_3 bis zu 13 pCt. des N finden können; dagegen ist nach Widal und Ronchèse schon der Gehalt des normalen Serums an NH_3 grossen Schwankungen unterworfen, und Brightiker mit N-Retention hatten nicht erheblich mehr davon im Serum als solche ohne Retention. Piccinini findet wesentliche Unterschiede der experimentellen NH_3-Intoxikation gegen die urämische Intoxikation und spricht sich gegen das Vorkommen einer wahren NH_3-Intoxikation beim Menschen aus. Die regelmässige Steigerung der NH_3-Ausscheidung im Harn bei Urämie dürfte nach v. Noorden am ehesten durch eine Inanitionsazidosis und konsekutive Ammoniakvermehrung zu deuten sein. — Was die Ausscheidungen betrifft, fand H. Leo NH_3 im Mageninhalt von Urämikern, v. Noorden und Ritter ohne Urämie abnorm hohe N-Zahlen im Kot, die höchsten bei Urämie, was nach v. Noorden durch Ammoniaksalzausscheidungen in den Darm zu erklären ist. Das Auftreten von kohlensaurem NH_3 in der Exspirationsluft Urämischer, auf welches Frerichs grosses Gewicht legte, führten schon Schottin und Senator auf Zersetzungsvorgänge in der Mundschleimhaut zurück, nach Tiedemann und Keller wird es durch bakterielle Wirkung (Proteus vulg. und Bact. lactis) im Munde aus dem daselbst ausgeschiedenen Harnstoff gebildet. Nach Soetbeer, der im Verein mit Severin den Speichel nach Nephrektomie untersuchte, fehlt NH_3 in diesem konstant, dagegen steigt er nach seinen Untersuchungen mit Schmitz im Magensaft auf das



8 fache, im Darmsaft auf das 4 fache an, die absoluten Werte sind allerdings noch immer so klein, dass ihnen praktische Bedeutung nicht zukommt. Wenn auch weitere Untersuchungen über das Verhalten des NH_3 bei Urämie erwünscht sind, so wird doch eine ursächliche Beziehung zur Urämie, selbst wenn sich die Vermehrung als Regel erweisen sollte, von allen Forschern abgelehnt.

Die Befunde von Harnstoffretention bei Urämie finden ihren Ausbau und ihre Erweiterung in den Untersuchungen über das Verhalten des nicht an Eiweiss gebundenen N (Rest-N, Filtrat-N nach v. Noorden) im Blute und die vergleichenden Urinuntersuchungen. Ascoli kommt nach kritischer Besprechung der aus der Literatur zusammengestellten Zahlen zu dem Schlusse, dass ein Zusammenhang zwischen Retention von Filtrat-N und Urämie nicht bestehe. Es gibt Fälle mit regelmässigem Haushalt, solche, welche N ausführen, und solche, welche retinieren. Urämie findet sich häufig, doch nicht regelmässig bei den letzteren, sie kann auch bei Gleichgewicht auftreten. Es kommen bei Urämiekranken niedrige oder nur wenig höhere Werte vor als bei Gesunden, es werden aber auch höchste Zahlen bei Urämiefreien, an anderen Krankheiten Leidenden gefunden, namentlich bei Leberaffektionen, aber auch bei Anurien ohne Urämie (Umber, v. Noorden).

Nach Strauss unterscheiden sich die parenchymatösen Nierenprozesse durch ihren geringen Retentions-N-Gehalt prinzipiell von den interstitiellen. Mit Recht führt v. Noorden eine Quelle der Täuschung an: Bei parenchymatösen Prozessen bestehen meist Oedeme, es besteht Hydrämie, das Blut enthält relativ wenig feste Bestandteile, auch wenig N, ausserdem kann der N sich in den Oedemen verteilen.

Im Blut macht der Harnstoff einen geringeren Teil des Gesamt-Filtrat-N aus, als im Harn, es kreisen also im Blute noch höher zusammengesetzte Zwischenprodukte, welche allmählich zu Harnstoff abgebaut und als solcher ausgeschieden werden. Auch diesen hat sich die Aufmerksamkeit zugewendet, dass sie durch ihre Retention entweder als solche eine Giftwirkung entfalten könnten, oder dass durch ihre Anhäufung der Abbau höherer Verbindungen gehindert werde, oder dass sie selbst eine abnorme Umsetzung zu giftigen Produkten erfahren könnten (Senator, F. Müller).

Eine genauere Analyse durch Fraktionierung des Gesamt-Filtrat-N haben diese Substanzen noch nicht gefunden, nur einigemale wurde neben dem Rest-N der Harnstoff gesondert bestimmt. Nach Widal und Ronchèse steigt bei Retention das Verhältnis von Harnstoff zu Gesamt-N an. Brugsch hat unter Leitung von Umber Untersuchungen bei Nephritikern angestellt, und beträchtliche Retention gefunden. Dabei war jedoch bemerkenswerterweise die N-Verteilung, d. h. das Prozentverhältnis der retinierten N-haltigen Produkte vollkommen der normalen N-Verteilung im Filtrat-N des normalen Blutes entsprechend, so dass „eine analysier-



bare wahlweise Retention im Blute Nierenkranker nicht zu bemerken war". Dem stehen Untersuchungen von Soetbeer an Hunden gegenüber, denen die Nieren exstirpiert wurden. Der Rest-N steigt ganz enorm, aber davon ist nur etwa $^1/_3$ Harnstoff, das übrige sind nicht näher bekannte Verbindungen. Der Gesamt-Rest-N steigt in charakteristischer Kurve an, welche der Harnstoff-N jedoch nur am 1. Tage mitmacht, der dann deutlich zurückbleibt. Auf diesen Anstieg des Filtrat-N weisen auch die vikariierenden Ausscheidungen hin, die Soetbeer mit seinen Mitarbeitern untersuchte. Im Speichel der Versuchstiere stieg der N des Phosphorwolframsäurefiltrates um das Zehn- und Fünffache, im Magensafte verdoppelte sich, im Darmsafte verzehnfachte sich der Filtrat-N.

Zusammenfassend wäre über die Beziehung von N-Retention und Urämie zu sagen, dass, wenn eine solche auch von einer Reihe von Forschern angenommen wird, zum Beweise derselben es doch noch weiterer und eingehenderer Untersuchungen bedarf.

Auf die Vermehrung der Extraktivstoffe im Blute (Kreatin, Kreatinin, Leuzin, Tyrosin) führte Schottin die Urämie zurück. Diese Theorie wurde gestützt durch tatsächliche Befunde von Vermehrung des Kreatins im Blute und den Organen von Nierenkranken (Oppler, Hoppe-Seyler), und Jaccoud deutete die Urämie als Kreatinämie. Durch lokale Applikation dieser und anderer chemisch reizender Harnsubstanzen auf das blossgelegte Gehirn hat Landois urämieähnliche Anfälle hervorgerufen. Nun zeigte sich aber, dass Kreatin bei intravenöser Einfuhr selbst in grossen Dosen wirkungslos ist. Das Kreatinin, das auch bei dieser Applikationsweise krampferregend und tödlich wirken kann, kommt vorwiegend in ungiftiger salzartiger Verbindung, frei nur in ungiftig kleinen Quantitäten vor, im Wesen wird es von den Nieren erst im Momente der Ausscheidung aus Kreatin gebildet.

Von den Purinkörpern ist nur das Verhalten der Harnsäure näher bekannt; bei Urämie wurden konstant erhebliche Mengen derselben gefunden (v. Jaksch); eine Beziehung zur Urämie wird nicht angenommen.

Durch die Untersuchungen von v. Jaksch, v. Limbeck, Gottheiner, Orlowski, Bruner u. a. ist bekannt, dass die Alkaleszenz des Blutes bei Urämie konstant herabgesetzt ist. v. Jaksch fand die Vermehrung der Harnsäure, Gottheiner wies Milchsäure, Winterberg Karbaminsäure im Blute nach. v. Jaksch nahm einen Zusammenhang dieser Azidose und Urämie an; die Tatsache, dass namentlich bei Diabetikern durch längere Zeit viel höhere Säurewerte anzutreffen sind, ohne urämische Erscheinungen, spricht dagegen, und v. Noorden weist mit Recht auf Inanition als wahrscheinliche Ursache der Azidosis hin.

Von den Salzen wären zuerst die Kalisalze anzuführen, deren Retention von Feltz und Ritter, Voit, Ataschewsky als Ursache der urämischen Erscheinungen angegeben wurde. Die Differenzen der experimentellen Wirkung der Kalisalze, wie sie besonders von Landois nach-



gewiesen wurden, liessen diese Theorie unhaltbar erscheinen. Auch ergaben Blutuntersuchungen neben Vermehrungen normale Zahlen (Horbaczewski, Herter).

Die herabgesetzte Ausscheidungskraft der Nieren für das Kochsalz, die Anhäufung desselben in den Geweben, deren Bedeutung für das Auftreten der Oedeme, wenigstens für eine grosse Reihe von Fällen, jetzt allgemein anerkannt ist, trägt nach Bohne auch die Schuld an dem Ausbruche der Urämie. Die Bestimmungen im Blute ergaben auch hier wechselnde Zahlen: hohe Werte und solche, welche die Norm nicht übersteigen, auch, allerdings selten, abnorm niedrige Werte, doch alle ohne bestimmte Beziehung zur Urämie. Hand in Hand damit gehen die Ergebnisse der Untersuchungen über die NaCl-Bilanz. Normale, vermehrte und verminderte Ausfuhr finden sich bei Urämiekranken und -freien. Nach A. Hofmann ist sogar die Cl-Ausfuhr bei Urämie konstant gesteigert, dagegen bringt Gluzinski interessante Fälle von vollständigem Versagen der NaCl-Ausscheidung bei beginnender Urämie. Nach Parisot treten urämische Erscheinungen bei experimenteller Nephritis nach innerlicher Verabfolgung grosser NaCl-Dosen auf, doch können nach derartig grossen Gaben die gleichen Erscheinungen bei gesunden Tieren auftreten.

Es ist nun nicht zu übersehen, dass die Untersuchung des Blutes allein kein genügendes Bild von dem Vorhandensein einer Kochsalzstauung gewährt, indem Gewebsflüssigkeit und Gewebselemente selbst grössere Mengen von NaCl aufnehmen können. Nach Bohne soll das NaCl in der Leber aufgestapelt werden, nach Marie ein Teil des Gesamtsalzes an die Gewebselemente chemisch gebunden sein (chlorure fixé im Gegensatze zum chlorure libre des Blutes und der Säfte). Doch liegt bereits eine vergleichende Untersuchung des Blutes und der Organe vor (Th. Rumpf), nach welcher bei einer Zahl der Fälle der NaCl-Gehalt derselben trotz Urämie eher vermindert ist. Es scheint also der NaCl-Stauung jene spezifisch toxische Wirkung, die von Bohne angenommen wird, nicht zuzukommen. Nach A. Cecconi sind zum normalen Ablaufe der Lebenserscheinungen bestimmte Salze in einem bestimmten gegenseitigen Verhältnis erforderlich. Die Urämie wäre nicht etwa der Zunahme der Salze im ganzen, im Blutkreislaufe oder den Geweben zuzuschreiben, sondern einer Aenderung des Mengenverhältnisses der einzelnen. Da bei Urämieleichen eine Zunahme von NaCl, Abnahme von $CaCl_2$ und KCl gefunden wurde, wäre die Urämie Folge einer Einwirkung des durch $CaCl_2$ und KCl nicht genügend neutralisierten NaCl anzusehen.

Auf die Retention der Phosphorsäure wies Fleischer hin, spätere Untersuchungen erwiesen die Inkonstanz derselben.

Die Bestimmungen des Gehaltes an Gesamtsalzen durch die Ermittelung des elektrischen Leitungswiderstandes des Blutes ergaben gewöhnlich keine Zunahme derselben. Da eine gleichzeitige Untersuchung des Harnes bei Urämie denselben ebenfalls arm an Elektrolyten fand (Bickel),



so muss entweder an eine vikariierende Ausscheidung oder an eine Verankerung in den Geweben gedacht werden. Da die berechneten Salzmengen nicht mit den gefundenen NaCl-Werten übereinstimmen, wäre die Möglichkeit vorhanden, dass sich Salze mit dem Eiweissmolekül paaren, und dadurch den Nachweis erschweren (Ascoli).

Durch die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung gewinnen wir ein Mass der molekularen Konzentration des Blutes, d. h. der Menge der Salzmoleküle und der organischen mit Ausschluss der Eiweisskörper, welche auf den Gefrierpunkt fast ohne Einfluss sind.

Als Ergebnis der zahlreichen Untersuchungen kann gelten, dass zwar bei Urämie in der Regel eine beträchtliche Herabsetzung des Gefrierpunktes = Schlackenstauung besteht, dass aber einerseits seltene Fälle von Urämie, wo eine solche nicht zu konstatieren ist, andererseits Erhöhungen der molekularen Konzentration ohne urämische Erscheinungen vorkommen. Bei gleichzeitiger Bestimmung des Leitungswiderstandes, der, wie erwähnt, gewöhnlich normal ist, lässt sich nachweisen, dass diese Zunahme der molekularen Konzentration im wesentlichen von einer Anhäufung organischer Moleküle abhängig ist.

Nicht auf einzelne giftige Endprodukte des Stoffwechsels, deren Ausscheidung hintangehalten wird, sondern auf die Gesamtheit derselben beziehen Bouchard und seine Schüler die klinischen Erscheinungen der Urämie. Die Harngiftigkeit, welche durch intravenöse Einführung bei Kaninchen geprüft wird, sinkt ab; doch sind Fälle beschrieben, wo trotz Urämie der Giftwert des Harnes ein hoher war, und Fehlen von Urämie bei stark herabgesetzter Giftausfuhr. Die von denselben Ideen ausgehende Prüfung des Serums auf seinen Giftwert hat, wenn auch die Toxizität desselben bei Nephritis häufig erhöht gefunden wurde, bezüglich der Urämie ebenfalls nicht zu eindeutigen Resultaten geführt (Herter, Couvée). Nach Herter handelt es sich um die Anwesenheit eines toxischen Albuminkörpers, der beim Erwärmen auf 60° zerstört, durch absoluten Alkohol gefällt wird.

Auf der Tatsache, dass Tiere mit doppelseitiger Ureterenunterbindung länger leben als nach doppelseitiger Nephrektomie, fusst die Gifttheorie von Brown-Séquard. Die Niere besitzt eine innere Sekretion, deren Vorhandensein unumgänglich ist für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge, deren Störung Urämie bedingt. Die Entfernung der Nieren wird länger überlebt, wenn man den Tieren nachträglich Nierenauszüge oder -brei beibringt. Nach Meyer verschwindet bei nephrektomierten Tieren das Cheyne-Stokessche Atmen, wenn man ihnen Nierensaft oder Nierenvenenblut einführt. Dem normalen Serum geht diese Eigenschaft ab. Nach A. Pi y Suñer bewirkt Injektion von urämischem Blut bei Tieren derselben Gattung eine starke Oligurie, Injektion von Glyzerinextrakt einer Niere verhindert dieselbe. J. L. Chirié und André Mayer erzeugten beim Hunde durch gleichzeitige, 10 Minuten dauernde Abbin-



dung der Nierenvenen typische epileptiforme Anfälle. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Nierenauszügen ist durch Tigerstedt und Bergmann sicher gestellt. Nach Riva-Rocci kommt Auszügen von nephritischen Nieren eine viel bedeutendere Drucksteigerung zu als gesunden. Nach Forlanini wären nun die urämischen Erscheinungen durch Gefässkrämpfe, besonders der Gehirngefässe bedingt; die Ursache sind jene drucksteigernden Substanzen, die von der kranken Niere (durch Zerfall?) in grösserer Menge geliefert werden. Heyde (und Sauerbruch) haben in Versuchen an parabiotisch lebenden Tieren gefunden, dass auch dasjenige Tier erkrankt, dem die Nieren nicht exstirpiert waren; sie schliessen daraus auf eine innere Sekretion der Nieren, deren Wegfall bei dem einen Tiere Gifte entstehen liess, die auch auf das andere Tier übergehen und auch hier urämische Erscheinungen hervorrufen.

Durch einen besonderen Vorgang erklärt eine Reihe von Autoren, vor allem Ascoli, die Entstehung der Urämie. In ähnlicher Weise, wie der Organismus durch die Giftwirkung von Bakterien zur Bildung spezifischer Gegengifte oder bakterienlösender Körper angeregt wird, wie es gelingt, durch experimentelle Einführung von Zellen oder Zellbrei die Bildung von spezifischen, zellzerstörenden Körpern, Zytolysinen, zu veranlassen, wird durch die beim Zerfall und der Aufsaugung von Nierengewebe in die Zirkulation gelangenden Stoffe die Bildung von spezifischen Gegenkörpern, Nephrolysinen, provoziert. Durch deren Giftwirkung wird die Urämie hervorgerufen. Experimentell, durch Einverleibung von Nierengewebe, Nierenpresssaft oder Serum nach Nierenunterbindungen, gelang es einer Reihe von Autoren derartige Körper zu erzeugen, während andere ohne Erfolg gearbeitet haben. Dies wird durch individuelle Verschiedenheit der Tiere, die ja auch bei der Heilserumgewinnung stark hervortritt, erklärt. Bei Einverleibung eines derartigen künstlich erzeugten nephrolysinhaltigen Serums in ein gesundes Tier erhält man, nach einem gewöhnlich mehrtägigen Intervall, beträchtliche Albuminurie, Auftreten von Zylindern und Nierenepithelien im Harn; die Erscheinungen bleiben dann längere Zeit bestehen. Gelegentlich kommt es auch zum Tode der Tiere. Die anatomische Untersuchung ergibt parenchymatöse Nephritiden. Blutdruckkurven zeigen einen spezifischen Einfluss des Nephrolysins, bei direkter Applikation auf das Nervensystem durch Injektion in den Duralsack tritt unter tonischen und klonischen Krämpfen Koma und Exitus ein. Die bei den urämischen Erscheinungen besonders hervortretende Nervenwirkung der supponierten Nephrolysine wird durch eine Art chemischer Verwandtschaft und eine besondere Anziehungskraft zwischen Organ und Nephrolysin erklärt (Ascoli). Durch stärkere oder geringere Affinität des einen oder anderen Organes zu diesen Giften können sie von dem empfindlichen Nervensystem in manchen Fällen, oder eine Zeitlang abgelenkt werden, das andere Mal auf dieses ihre volle — Urämie erzeugende — Wirkung entfalten. Die Untersuchungen von Albarran

und Bernard sowie von Anzilotti lehren, dass im Experimente anatomische Schädigung nicht nur der Nieren, sondern verschiedener Organe sich zeigt.

Als Stütze dieser Theorie dienen neuere Untersuchungen über Eklampsie, welche ja eine so grosse klinische Aehnlichkeit mit Urämie besitzt, und bis in die letzte Zeit mit dieser zusammengeworfen wurde. Nach der modernen Anschauung wird sie durch giftige Produkte, die bei der Rückbildung der Plazenta entstehen, hervorgerufen; es gelingt auch, solche giftige Körper durch Behandlung mit Plazenta zu erzeugen. Zur Widerlegung des Einwandes, ob es auch durch Einschmelzung des eigenen Nierengewebes im Körper zur Bildung derartiger Stoffe kommen könne, wurde eine Anzahl Untersuchungen angestellt. Man unterband die Ureteren oder den Hilus, erzeugte durch Chromsäure oder andere Substanzen Nephritiden, oder rief solche durch Nephrolysin hervor, und prüfte dann das Blut dieser Versuchstiere auf das Vorhandensein von Nephrolysin. Man erhielt, wenn auch nicht regelmässig, bei Kaninchen eine mehrtägige Albuminurie. Da dies nun auch sonst bei Kaninchen nach Seruminjektionen leicht geschieht (v. Noorden), können diese Versuche nicht als beweisend gelten. Diesen Befund, dass man bei Lysinerzeugung durch Einschmelzung eigenen Nierengewebes (Autolysin) ein gewöhnlich viel weniger wirksames Serum erhält, deutet Ascoli dahin, dass von diesem Lysin, welches für den eigenen Organismus toxisch wirkt, grössere freie Giftmengen entweder nicht entstehen, oder durch einen gleichzeitig zur Entwickelung kommenden Schutzmechanismus abgeschwächt werden. Anders bei Iso- und Heterolysin, welche für den Organismus, in welchem sie zur Entstehung gelangen, nicht giftig sind.

Von zwei Sera nierenkranker Menschen hatte die Einführung des einen bei einer Versuchsperson eine vorübergehende Albuminurie zur Folge (Ascoli); auch das Serum von Hunden, die an spontaner Nephritis erkrankt sind, erzeugt nach Pearce häufig Albuminurie. Neuerdings finden Pearce und Sawyer einen Unterschied zwischen Hunden und Kaninchen, von denen nur die ersteren die toxischen Eigenschaften des Serums nach experimenteller Nephritis zeigen. Herter fand bei Hunden nach Nierenexstirpation oder Ureterenunterbindung nach 48 Stunden keine Steigerung der Giftigkeit des Serums, wohl aber später; Couvée und auch van Maanen konnten weder im Serum noch in den Organen nephrektomierter oder ureterenunterbundener Tiere ein Gift nachweisen. Ein solches Serum, frisch operierten Tieren injiziert, hat Verlängerung der Lebensdauer zur Folge; auch Injektion von Organextrakten längere Zeit vorher operierter Tiere beeinflusst die Lebensdauer nicht. Injektion von Oedemflüssigkeit nephritischer Menschen hatte keinen nachteiligen Einfluss. Der Einwand, dass diese Substanzen sich leicht verändern können, wurde widerlegt durch unmittelbare Uebertragung von einem Tiere auf das andere.



Die Annahme einer inneren Sekretion der Niere, die Auffindung der Nephrolysine hatte auch therapeutische Bestrebungen im Gefolge, deren Erfolg dann wieder als Stütze der Theorie betrachtet wird. Brown-Séquard und Meyer sahen bei nephrektomierten Hunden, Teissier und Frenkel bei urämischen Patienten nach Injektion von Nierenextrakt günstige Wirkung, ebenso J. Renaut, Capitan, Formanek und Eiselt, L. E. Arquembourg. L. Casper und C. S. Engel stellten aus nephritischem Blut bei Kaninchen ein Antiserum dar, und berichten über mehrere Erfolge beim Menschen.

Während sich das Auftreten von Nephrolysinen, die innere Sekretion der Niere z. Z. nur experimentell nachweisen und studieren lässt, sind die für die Retentionstheorie der Urämie in Frage kommenden Substanzen dem analytischen Nachweise zugänglich und eingehendere Untersuchungen der Säfte und Organe in dieser Richtung geboten.

Mit dem Nachweise aromatischer Verbindungen im urämischen Serum haben sich die bisherigen Untersuchungen überhaupt nicht befasst, und es lag in unserem Plan, der Frage der Retention dadurch näher zu treten, dass wir neben den bisher berücksichtigten Körpern noch solchen aus der aromatischen Reihe unser Augenmerk zuwendeten. Als eine wegen ihrer charakteristischen Eigenschaften und daher leichten Nachweisbarkeit gut brauchbare Substanz erwies sich uns das Indikan (indoxylschwefelsaures Salz); es schien uns geeignet, als eine Art Indikator für eine Zurückhaltung derartiger Harnbestandteile im Blute zu dienen.

Die Methode zum Nachweise des Indikans im Blutserum ist eine sehr einfache. Das betreffende Serum (gewöhnlich wurden 10 ccm verwendet) wird mit dem fünffachen Volumen 95proz. Alkohol gefällt, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in (ca. 10 ccm) Wasser aufgenommen. Um störende Substanzen (Eiweiss, Gallenfarbstoff etc.) zu entfernen, wird die Flüssigkeit mit Bleizucker ausgefällt. Es genügen gewöhnlich 2—3 Tropfen der 10proz. Lösung. Wenn auf diese Weise kein flockiger Niederschlag entsteht, bildet sich ein solcher nach Zusatz von 1 Tropfen 10proz. Lösung von phosphorsaurem Natron. Es wird nun abermals filtriert; das erhaltene wasserklare Filtrat wird auf ein Volum von ca. 10 ccm gebracht, gelinde (am besten im Wasserbade) erwärmt, mit dem gleichen Volumen Obermayerschen Reagens versetzt und mit Chloroform warm ausgezogen. Das jüngst von Salkowski empfohlene Verfahren, zur Spaltung und Oxydation der Indoxylschwefelsäure Salzsäure und Kupfersulfat zu verwenden, bot nach einer vergleichenden Prüfung keine Vorteile.

Durch gleichzeitige Bestimmung von Indikan im Harn und Blutserum desselben Kranken konnte in manchen Fällen ein Mass für die Retention erhalten werden.

Durch Untersuchung des Serums mehrerer Normalpersonen und bei einer grossen Reihe verschiedener Erkrankungen, konnte bei Einhaltung



der beschriebenen Methodik und Mengenverhältnisse das konstante Fehlen des Indikans im Normalserum und bei nicht urämischen Erkrankungen mit Sicherheit festgestellt werden.

Neben dem Nachweis des Indikans wurde in mehreren Fällen die Millonsche Reaktion und die Fällung mit Bromwasser in Anwendung gezogen. Zu diesem Zwecke müssen die Sera in bestimmter Weise vorbehandelt werden. Nach Koagulation bei schwach saurer Reaktion wird das Serum (10 ccm) mit je 2 ccm 2 proz. HCl und 10proz. Phosphorwolframsäure ausgefällt, filtriert, die überschüssige Phosphorwolframsäure im Filtrat mit einer Aufschwemmung von Baryumhydroxyd in Wasser ausgefällt, filtriert, das Filtrat mit wenigen Tropfen Eisessig angesäuert, dann zum Teil mit gleichem Volumen Millonschem Reagens versetzt und erwärmt, zum Teil mit dem zweifachen Volumen Bromwasser versetzt, und auf das Auftreten einer Trübung oder eines Niederschlages geachtet. Beim Erwärmen mit Millonschem Reagens tritt eine braunrote bis kirschrote Farbe der ganzen Flüssigkeit auf, die sich über einen Tag unverändert hält.

In vielen Fällen wurden noch zwei Reaktionen beachtet, welche Körper betreffen, die nicht genauer bekannt sind, wahrscheinlich den aromatischen Verbindungen nahestehen. Sie sollen im Folgenden als Geruchsprobe und Farbenreaktion bezeichnet werden. Die erstere geht auf die alte Hellersche Identitätsprobe für Harn zurück. Dieselbe besteht darin, dass man konzentrierte Schwefelsäure mit Harn mischt und auf den dabei auftretenden ganz charakteristischen fast aromatischen Geruch achtet[1]).

Mit konzentrierter Schwefelsäure lässt sich die Probe am Serum nicht ausführen, da durch die Einwirkung derselben auf Eiweiss- und andere Körper störende Gerüche auftreten. Sie musste deshalb abgeändert werden. Wir verwendeten mit Vorteil verdünnte (20 proz.) Schwefelsäure, und nehmen je 1 ccm des zu prüfenden Serums und der verdünnten Schwefelsäure und erwärmen die Mischung im Wasserbade in einer Eprouvette. Von Wichtigkeit ist auch die Zeit, innerhalb welcher der charakteristische Geruch auftritt. Bei Retention von Harnbestandteilen lässt er sich schon nach 10 bis 15 Sekunden in deutlicher Weise wahrnehmen. Normale Sera und solche bei anderen Erkrankungen lassen einen charakteristischen Geruch nicht mit Sicherheit erkennen; doch treten bei längerem Erwärmen mit H_2SO_4 Umsetzungen und Spaltungen ein, weshalb wir als Zeitgrenze für das Auftreten des Geruchs 1 Minute festsetzten und nur den innerhalb dieser Zeit auftretenden als beweisend ansehen. Das Auftreten einer rötlichen bis blauvioletten Färbung wird als Farbenreaktion beschrieben.

1) In etwas anderer Weise wird diese Reaktion von Stopczański (nach frdl. briefl. Mitteilung) geübt. Er verwendet einen alkoholisch-ätherischen Extrakt der zu untersuchenden Flüssigkeit, nimmt dessen Rückstand in etwas Wasser auf, das dann auf einem Platinschälchen bis zur Trockenheit (bzw. bis zum Anbrennen) schnell verdampft wird, wobei der beschriebene eigentümliche Geruch auftritt.



Die Untersuchung und Fraktionierung der N-haltigen Substanzen geschah in folgender Weise:

Gesamt-N aus 2 ccm Serum nach Kjeldahl (Doppelbestimmungen).

Zum Enteiweissen wurden 20 ccm mit Essigsäure angesäuert, gekocht, filtriert; der Niederschlag mit heissem Wasser gewaschen, Filtrat und Waschwasser vereinigt. Der Niederschlag wurde kjeldahlisiert („Eiweiss-N“).

Vom Filtrat wurde die Hälfte direkt kjeldahlisiert („Filtrat-N“), die andere Hälfte fraktioniert, und zwar mit 10 proz. Gerbsäure bei schwach essigsaurer Reaktion unter Vermeidung eines Ueberschusses ausgefällt, filtriert, der Niederschlag mit schwach gerbsaurem Wasser (5 : 50) gewaschen, Filtrat und Waschwasser vereinigt. N-Bestimmung im Niederschlag nach Kjeldahl („Gerbsäureniederschlag-N“).

Das Filtrat der Gerbsäurefällung wurde mit 0,5 ccm 20 proz. HCl. angesäuert und mit 10 proz. Phosphorwolframsäure gefällt, filtriert, der Niederschlag mit salzsaurem Wasser (2 : 50) gewaschen, der N-Gehalt in Niederschlag und Filtrat nach Kjeldahl bestimmt („Pws-Niederschlag-N“ und „Pws-Filtrat-N“).

Die Zahlen der Protokolle bedeuten g auf je 100 ccm Serum berechnet.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes geschah mit dem Beckmannschen Apparat.

Es folgen nun die Protokolle, wobei zunächst die Befunde von zwei Normalfällen, dann die von Urämiekranken, von Nierenkranken ohne Urämie, endlich die von anderen Krankheitsfällen angeführt sind.

Normalserum, in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1029. Geruchsprobe negativ, Farbenreaktion negativ, Indikan fehlt. Ges.-N 1,172 g. Filtrat-N 0,0367 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0185 g. Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N minimal. Phosphorwolframsäure-Filtrat-N 0,0185. δ — 0,56.

Normalserum. L. B. (119/1910.) Neurasthenie. 240 ccm Blut, 100 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1030. Geruchsprobe negativ, Farbenreaktion negativ, Indikan fehlt. Ges.-N 1,452 g. Eiweiss-N 1,426 g. Filtrat-N 0,035 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,021 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,017 g. δ — 0,56.

Urämien.

(2258/07.) A. M., 30 jähr. Galvaniseurgattin. 23. 5. bis 27. 5. 07. Seit Januar 1907 krank. Leichte Oedeme. Erbrechen. Urin: 1400 ccm, spez. Gew. 1008, Alb. ca. 0,26 pCt. Indikan in normaler Menge. 27. 5. Benommenheit, Cheyne-Stokessches Atmen, Exitus. Klin. Diagnose: Uraemia. Nephritis chronica. Obduktionsbefund: Uraemia[1]). Nephritis chronica et Atrophia renum. Cat. intestini chron. Haemorrhagia recens durae matris.

Venaesectio 27. 5. Spez. Gew. 1028, Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich, Farbenreaktion nach 1 Min. blauviolett. Indikan vorhanden. Ges.-N 1,47 g. Eiweiss-N. 1,239 g. Filtrat-N 0,266 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,017 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,166 g. δ — 0,8.

1) Erscheint in der Obduktionsdiagnose, wenn mit Urämie in Beziehung stehende anatomische Veränderungen, wie Gehirnödem oder Darmveränderungen sich vorfanden.



(3202/07.) A. P., 35jähr. Kappenmacher. Seit mehreren Jahren krank, häufig Kopfschmerz, Uebelkeit, Erbrechen. Verschlechterung des Sehvermögens, zeitweilig Lidödeme. Harnmenge vermehrt. Linksseitige Herzhypertrophie, erhöhte Pulsspannung. Retinitis albuminurica. Urin: ca. 1500 ccm, spez. Gew. 1020, Alb. ca. 0,3 pCt. Exitus unter Erscheinungen der chronischen Urämie. Keine Autopsie.

Venaesectio. Serum in Eprouvettendicke weingelb, spez. Gew. 1030. Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich. Farbenreaktion: nach 5 Min. bläulicher Stich. Indikan aus 10 ccm Serum lichtblau. Ges-N. 1,382 g. Eiweiss-N 1,248 g. Filtrat-N 0,134 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,053 g. Pws.-Niederschlag-N 0,019 g. Pws.-Filtrat-N 0,059 g. δ —0,77.

(3470/07.) M. K., 53jähr. Kantineursgattin. 19. 8. bis 26. 8. 1907. In letzter Zeit Kopfschmerz, Uebelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, dann Unruhe, Benommenheit, Singultus. Urin vom 20. 8.: 350 ccm, spez. Gew. 1013, Alb. deutl. Spuren. Sediment: Erythrozytenschatten, mässig viele granulierte Zylinder, einzelne Epithelien. Indoxyl sehr reichlich. 26. 8. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis chron. Uraemia. Obduktionsbefund: Uraemia. Nephritis subacuta Pyelonephritis suppurat. sin. Cystitis cat. Endarter. chron. Aortae. Aneurysma saccif. Aortae thor. Hypertrophia cordis ventric. sin.

Venaesectio 21. 8. 1907. ca. 280 ccm Blut, 140 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1035. Geruchsprobe nach 20 Sek. deutlich, Farbenreaktion nach 3 Min. angedeutet. Indikan reichlicher als im normalen Harn. Ges.-N 1,785 g. Eiweiss-N 1,501 g. Filtrat-N 0,290 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,087 g. Pws.-Niederschlag-N 0,017 g. Pws.-Filtrat-N 0,185 g. δ —0,78.

(3985/07.) C. Cz., 47jähr. Beamter. 22. 9. bis 25. 9. 1907. Anamnese wegen Benommenheit nicht zu erheben. Kein Oedem. Biotsches Atmen. Pulsspannung erhöht. Aortenton akzentuiert. Lungen gebläht. Herz überlagert. Zunehmende Benommenheit, Erbrechen. 25. 9. Exitus. Urin: 750—1010 ccm, Alb. vorhanden, unter 0,1 pCt. Sediment: Zahlreiche Erythrozytenschatten, vereinzelte hyaline Zylinder. Klin. Diagnose: Nephr. chron. Uraemia. Obduktionsbefund: Uraemia. Morb. Brightii chron. Hypertrophia prostatae lobi med. Cystitis cat. Hypertrophia vesicae urinae. Hydronephrosis bil. Hypertrophia cordis ventr. sin.

Venaesectio 23. 9. 300 ccm Blut, 210 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtweingelb, spez. Gew. 1029. Geruchsprobe nach 20 Sek. deutlich, Farbenreaktion nach 5 Min. blauviolett. Indikan reichlich. Ges.-N. 1,3125 g. Eiweiss-N 1,101 g. Filtrat-N 0,2110 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0395 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0164 g. Pws.-Filtrat-N 0,1540 g. δ —0,76.

(4234/07.) J. K., 58 Jahre. 12. 8. 07 bis 11. 1. 08. Chronische Nephritis. Urin mässig reichlich, spez. Gew. 1025. Sediment: Zahlreiche hyaline Zylinder, granulierte Zylinder, Epithelzylinder, Nierenepithelien. 13. 10. Kopfschmerz, dann Bewusstlosigkeit, massenhaft Erbrechen. Venaesectio, dann Besserung. 11. 1. Exitus. Obduktionsbefund: Uraemia. Morb. Brightii chronica. Hypertrophia cordis ventr. sin.

350 ccm Blut, 150 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1022. Geruchsprobe nach 30 Sek. Spuren, auch nach 5 Min. sehr schwach, Farbenreaktion nach 5 Min. violetter Stich. Indikan deutliche Spuren. Ges.-N. 0,8750 g. Eiweiss-N 0,7805 g. Filtrat-N 0,0945 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0420 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,0595 g. δ —0,66.

(3182/07.) F., 20jähr. Hilfsarbeiter. 29. 7. bis 31. 7. 07. Bewusstlos eingeliefert. Krämpfe. Phimose mit stecknadelkopfgrosser Oeffnung. Urin: 800 ccm, spez. Gew. 1009. Reaktion alkalisch. Alb. 0,16 pCt. Zucker 0,44 pCt. Indikan vorhanden. Sediment: Zahlreiche Leukozytenhäufchen. Klin. Diagnose: Uraemia. Cystopyelonephritis. Obduktionsbefund: Uraemia ex Pyelonephritide chron. Hypertrophia vesicae urinariae. Pneumonia lobul. incipiens.

Venaesectio 30. 7. 07. Serum in Eprouvettendicke lichtweingelb, spez. Gewicht 1030. Geruchsprobe nach 5 Sek. stark positiv, Farbenreaktion nach 5 Min. Spuren bläulich. Indikan aus 10 ccm soviel wie aus gleicher Menge Harn. Ges.-N 1,7325 g. Eiweiss-N 1,0850 g. Filtrat-N 0,6580 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,1505 g. Pws.-Niederschlag-N 0,1400 g. Pws.-Filtrat-N 0,3500 g. δ —0,75.

(3428/07.) J. P., 75jähr. Polizeiagent. 14. 8. bis 20. 8. 07. Seit langer Zeit Uebelkeit, Anschwellung der Beine, der einen Gesichtshälfte, Schmerzen in der Nierengegend und in den Beinen. Incontinentia urinae. Reichl. Erbrechen. Urin 1350 ccm. Spez. Gew. 1012. Alb. 0,13 pCt. Sediment eitrig, Massen von Leukozyten. Klin. Diagnose: Cystopyelonephritis. Uraemia. Obduktionsbefund: Uraemia e Pyonephr. dextra et Hydronephr. sin. et Cystit. suppur. Hypertrophia prost. diffusa et vesicae urinae trabecul. Deg. parench. viscerum. Hypertrophia cordis ventr. sin.

Venaesectio 17. 8. 07. Serum in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gewicht 1035. Geruchsprobe nach 10 Sek. sehr deutlich, Farbenreaktion nach 3 Min. rotviolett. Indikan deutliche Spuren. Ges.-N. 1,6975 g. Eiweiss-N 1,4560 g. Filtrat-N 0,2450 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0630 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0140 g. Pws.-Filtrat-N 0,1820 g. δ —0,68.

(4432/07.) E. Ch., 41jähr. Hilfsarbeiter. 18. 10. bis 20. 10. 07. Seit 6 Wochen Atemnot, Oedeme. — Ausgebreitete Oedeme, Dyspnoe. Urin: Alb. ca. 2 pCt., spez. Gewicht 1025. Sediment: Rote Blutkörperchen, Nierenepithelien, granulierte Zylinder. 20. 10. Exitus. Obduktionsbefund: Nephrit. chron. et recrudesc. haem. acuta. Hypertrophia et Dilatatio cordis. Oedema univers. Hyperaemia mech. visc. Cat. ventr. chron.

Venae sectio 20. 10. 470 ccm Blut, 285 ccm Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1032. Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich, Farbenreaktion nach 5 Min. blauviolett. Indikan soviel wie aus gleicher Menge normalen Harnes. Ges.-N 1,4525 g. Eiweiss-N 1,2740 g. Filtrat-N 0,1785 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0455 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,147 g. δ —0,65.

(1839/08.) K. B., 61jähr. Schlossersgattin. 14. 4. bis 26. 4. 08. Seit 8 Wochen Kopfschmerzen. Geringe Oedeme der unteren Extremitäten. Spitzenstoss 1 Finger ausserhalb der Mittellinie hebend, resistent. Pulsspannung erhöht. Urin: spez. Gew. 1008, Alb. ca. 0,2 pCt. Sediment: Erythrozyten, hyaline Zylinder. 26. 4. Exitus. Klin. Diagnose: Nephr. chronica cum Hypertrophia cordis. Obduktionsbefund: Nephritis haem. subacuta. Hypertrophia ventr. sin. cordis. Pericarditis subacuta.

Venaesectio 23. 4. 08. 310 ccm Blut, 190 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1033. Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich, Farbenreaktion nach 5 Min. blauviolett. Indikan massenhaft. Ges.-N 1,6100 g. Eiweiss-N. 1,3545 g. Filtrat-N 0,2485 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0595 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,1995 g. δ —0,67.

(2797/08.) K. U., 70 jähr, Bedienerin. 27. 6. bis 6. 7. 08. Leichte Oedeme. Verlagerung und Resistenz des Spitzenstosses; erhöhte Pulsspannung. Urin: 28. 6. 120 ccm, spez. Gew. 1017, Alb. ca. 1 pCt. Sediment: Blutkörperchendetritus; granulierte Zylinder. 6. 7. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis subacuta Arterioskl. Hypertrophia cordis. Obduktionsbefund: Nephritis chron. recrudescens haemorrh. Cicatrices renum e Pyelonephr. peracta.

Venaesectio 3. 7. 08. 350 ccm Blut, 130 ccm Serum in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1027. Geruchsprobe nach 25 Sek. deutlich. Farbenreaktion Andeutung von violett. Indikan aus 10 ccm lichtblau. Ges.-N 1,0500 g. Eiweiss-N 0,8750 g. Filtrat-N 0,1750 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0980 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0315 g. Pws.-Filtrat-N 0,0525 g. δ — 0,74.

(4133/08.) A. S., 26jähr. Hilfsarbeiterin. 6. 12. bis 13. 12. 08. Früher zweimal Eklampsie. Seit Juni 1908 gravid. Seitdem Kopfschmerz, Erbrechen. 6. 12. Artific.



Abortus. Kopfschmerz, Erbrechen anhaltend, dann Krämpfe. Urin: Spez. Gew. 1012. Alb. 0,3 pCt. Sediment: Zahlreiche Zylinder. 13. 12. Exitus. Klin. Diagnose: Nephr. subchron. Uraemia. Pericarditis. Obduktionsbefund: Morb. Brightii chron. Hypertrophia eximia ventr. sin. cordis. Pericarditis fibrin. Enteritis necrotisans intestini praec. crassi. Uraemia. Oedema cerebri.

Venaesectio 11. 12. 08. Serum in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1027. Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich. Farbenreaktion nach 5 Min. deutlich rötlich-violett. Indikan fast doppelt so viel als im gleichen Harn. Ges.-N 1,3300 g. Eiweiss-N 0,8890 g. Filtrat-N 0,4410 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,189 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0735 g. Pws.-Filtrat-N 0,1890 g. δ — 0,91.

(6000/08.) C. Z., 18jähr. 26. 12. bis 30. 12. 08. Seit einigen Jahren Atemnot. Allgemeine Oedeme. Ascites. Urin 0,8 pCt. Alb. 30. 12. Exitus unter Krampfanfall. Klin. Diagnose: Uraemia. Nephritis. Pneumonia lobi sup. pulm. dextri. Obduktionsbefund: Nephritis subacuta. Amyloidosis viscerum. Cat. intest. ten. ac. (Enteritis uraemica incip.) Oedema pulm. et cerebri. Uraemia. Pneumonin lobi sup. pulm. sin. indurativa.

Venaesectio 30. 12. Serum in Eprouvettendicke lichtweingelb, spez. Gew. 1025. Geruchsprobe nach 10 Sek. sehr stark. Farbenreaktion nach 5 Min. angedeutet. Indikan so viel wie in normalem Harn. Ges.-N 1,1200 g. Eiweiss-N 0,8050 g. Filtrat-N 0,3220 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0525 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,2590 g. δ — 0,89.

(6001/08.) J. Fux., 52jähr. Bindermeister. 27. 10. bis 28. 10. 08. Seit 2 Jahren nierenkrank; wiederholt Oedeme. Komatös eingeliefert, gegenwärtig kein Oedem. Spitzenstoss $1^1/_2$ cm ausserhalb der Mamillarlinie, hebend. Urin: 40 ccm, spez. Gew. 1014. Alb. ca. 0,4 pCt. Indikan vermindert. Sediment: Vereinzelte Erythrozyten, Blutkörperchendetritus, vereinzelte granulierte Zylinder. 28. 10. Exitus. Klin. Diagnose: Nephr. chron. Uraemia. Hypertrophia cordis. Obduktionsbefund: Morbus Brightii chronica recrudescens. Cirrhosis hepatis. Hypertrophia cordis ventr. sin. Oedema pulmon. Pneumonia lobul.

Venaesectio 28. 10. 296 ccm Blut, 180 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtweingelb, spez. Gew. 1031. Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich. Farbenreaktion nach 5 Min. violett.Indikan deutlich vorhanden. Ges.-N 1,400 g. Eiweiss-N 1,2250 g. Filtrat-N 0,1855 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0490 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,1435 g. δ — 0,75.

(1136/09.) E. S., 29jähr. Verschieber. 11. 3. bis 5. 4. 1909. Seit 8 Wochen Uebelkeit, Erbrechen, Schwellungen. Gesichtsödem. Perikardiales Reiben. Pulsspannung erhöht. Urin 100 ccm, spez. Gew. 1008. Alb. ca. 0,3 pCt. Indikan in normaler Menge. Sediment: Erythrozyten, einzelne granulierte Zylinder.

Venaesectio 27. 3. Besserung. 5. 4. a. V. entlassen. Klin. Diagnose: Nephritis chronica. Pericarditis sicca. Uraemia incip. 325 ccm Blut, 180 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtweingelb. Spez. Gew. 1028. Geruchsprobe nach 1 Min. deutlich (nach 40 Sek. äusserste Spuren). Farbenreaktion nach 5 Min. lichtgrauviolett. Indikan reichlich vorhanden. Ges.-N 1,2250 g. Eiweiss-N 0,9905 g. Filtrat-N 0,2415 g. Gerbsäure- Niederschlag-N 0,0490 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,1960 g. δ — 0,61.

(5039/07.) A. K., 35jähr. Hilfsarbeiterin. 13. 11. bis 29. 11. 07. Seit 3 Jahren krank. Jetzt Kopfschmerzen, Erbrechen. Urin: Spez. Gew. 1012. Alb. 0,4 pCt. Sediment: Erythrozyten, einzelne Blutkörperchen, Zylinder. Indikan normal. 29. 11. Exitus, Klin. Diagnose: Nephritis subchronica. Pericarditis recens fibrin. Obduktionsbefund: Nephritis subacuta. Pericarditis fibrinosa recens. Hypertrophia cordis vent. sin.



Venaesectio 29. 11. Etwa 300 ccm Blut, 205 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb. Spez. Gew. 1035. Indikan dunkelblau. Geruchsprobe nach 10 Sek. deutlich. Farbenreaktion nach 5 Min. blauviolett.

(1012/08.) G. F., 29jähr. Näherin. 7. 3. bis 14. 3. 08. Seit längerer Zeit nierenkrank. Vor einigen Wochen ein Krampfanfall. Knöchelödeme. Spitzenstoss verlagert. Pulsspannung erhöht. 7. 3. urämischer Krampfanfall. Urin: Spez. Gew. 1010. Alb. 0,2 pCt. Indikan vermehrt. Sediment: Vereinzelte rote Blutkörperchen, Blutkörperchendetritus, einzelne granulierte Zylinder. 14. 3. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis chron. Uraemia. Obduktionsbefund: Atrophia renum e morbo Brightii chron. Oedema cerebri. Hypertrophia cordis ventr. sin. Blutserum: Geruchsprobe nach 20 Sek. deutlich. Farbenreaktion nach 2 Min. kirschrot. Indikan entsprechend einer starken Vermehrung im Harn (veilchenblau).

(2505/07.) F. W., 65jähr. Hausbesorgerin. 3. 7. bis 10. 7. 07. Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerz, leichte Benommenheit. Rechtsseitiger Nierentumor tastbar. Urin: Spez. Gew. 1006. Alb. unter 0,1 pCt. Sediment: Vereinzelte Erythrozyten, Leukozyten einzeln und in Häufchen, Nierenepithelien. 10. 7. ungeheilt entlassen. Klin. Diagnose: Pyonephrosis dextra. Uraemia.

Venaesectio 9. 7. Serum in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb. Spez. Gew. 1027. Geruchsprobe nach 30 Sek. deutlich. Farbenreaktion nach $1^1/_2$ Min. deutliche bläulichrote Färbung. Indikan so viel wie in normalem Harn. Ges.-N 1,4350 g. Eiweiss-N 1,377 g. Filtrat-N 0,0577 g. δ — 0,62.

(4697/07.) P., 47jähr. Schneidermeister. 25. 10. bis 18. 11. 07. Vor 18 Jahren Gelenkrheumatismus; seit mehreren Jahren nierenkrank. Anhaltender Kopfschmerz. Anfallsweise Atemnot. Pulsspannung erhöht. Spitzenstoss 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Urin: Spez. Gew. 1012. Alb. 0,12 pCt. Sediment: Einzelne hyaline Zylinder. 10. 11. Entlassen. Klin. Diagnose: Nephritis chronica. Uraemia incip.

Venaesectio. 310 ccm Blut, 154 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb. Spez. Gew. 1032. Geruchsprobe nach 15 Sek. angedeutet, nach 30 Sek. deutlich. Farbenreaktion nach 5 Min. rötlicher Stich. Indikan ungefähr gleich stark als im Harn des Patienten, Ges.-N 1,5225 g. Eiweiss-N 1,4245 g. Filtrat-N 0,105 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0455 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,0665 g. δ — 0,56.

(4354/07.) M. B., 14jähr. 5. 10. bis 6. 11. 07. Vor mehreren Monaten fieberhafte Erkrankung mit lebhaft rotem Exanthem. Gegenwärtig Oedem des Gesichts und der Beine. 14. 10. Urämischer Anfall.

Venaesectio 3. 11. Stechen auf der rechten Brustseite. Es entwickelt sich eine rechtsseitige Dämpfung, Sputum zunächst eitrig, dann reichlich und übelriechend. Urin: Spez. Gew. 1011. Alb. deutliche Spuren. Blutfarbstoff deutlich vorhanden. Sediment: Erythrozyten, Nierenepithelien, hyaline und granulierte Zylinder. 6. 11. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis subacuta haemorrh. Bronchitis putrida c. Infiltr. lob. sup. pulm. d. subsequente Pleuritide purulenta dextra. Obduktionsbefund: Nephritis haem. subacuta recrudescens. Pneumonia lobul. lobi dextri partim in gangraenesc. et Perfor. absc. gangraen. in Pleuram dextram subsequente Pyopneumoth. dextr. Hypertrophia et Dilatatio cordis totius. Anaemia et Oedema. 200 ccm Blut, 120 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb. Spez. Gew. 1035. Geruchsreaktion nach 15 Sek. Spuren. Farbenreaktion nach 5 Min. deutlich. Indikan deutliche Spuren. Ges.-N 1,2775 g. Eiweiss-N 1,244 g. Filtrat-N 0,03360 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,01225 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0017 g. Pws.-Filtrat-N 0,0203 g. δ — 0,57.

(2805/07.) Th. H., 41jähr. Gärtnergehilfensgattin. 22. 4. bis 9. 8. 07. Seit längerer Zeit nierenkrank. 9. 6. Oedeme. 28. 6. Zunahme der Oedeme, heftige Kopfschmerzen. Pulsspannung erhöht. Urin: spez. Gew. 1021, Alb. 0,5 pCt. Indikan vermehrt.



Venaesectio. 9. 8. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis subacuta cum amyloidosi. Pleur. exs. Pericarditis. Obduktionsbefund: Nephritis subacuta et Degenerat. amyloid. renum. Pericarditis. Hydrothorax bil. Deg. amyl. hepatis et lienis. Blutserum in Eprouvettendicke fast farblos, stark opaleszent, spez. Gew. 1025. Geruchsprobe nach $^1/_2$ Min. deutlich. Farbenreaktion nach 5 Min. deutl. violetter Stich. Indikan fraglich. Ges.-N 1,0150 g. Eiweiss-N 0,971 g. Filtrat-N 0,0441 g. Gerbsäure-Niederschlag-N minimal. Pws.-Niederschlag-N 0,0182 g. Pws.-Filtrat-N 0,0231 g. δ—0,62.

(1425/08.) C. H., 54jähr. Drehergehilfe. 28. 3. bis 1. 4. 08. Benommen, zeitweilig unruhig. Kein Oedem. Spitzenstoss 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie hebend, resistent. Pulsspannung erhöht. Urin: spez. Gew. 1010. Alb. ca. 0,3 pC. Indikan vermindert. 1. 4. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis chron. Uraemia. — Obduktionsbefund: Nephritis chron. recrudescens. Hypertrophia cordis ventr. sin. eximia. Oedema cerebri et pulmon. ca. 350 ccm Blut, 180 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1029. Geruchsprobe nach 20 Sek. deutlich. Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,3475 g. Eiweiss-N 1,1900 g. Filtrat-N 0,1575 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0840 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0140 g. Pws.-Filtrat-N 0,0700 g. δ—0,56.

(4348/08.) A. R., 56jähr. Pfründner. 26. 12. 08 bis 2. 1. 09. Sensorium frei. Stirnkopfschmerz. Starke Oedeme. Dyspnoe. Herzdämpfung nach links und rechts verbreitert. 28. 12. bis 30. 12. andauerndes Erbrechen. Urin: spez. Gew. 1012. Album. 0,3 pCt. Indikan vermindert. Sediment: vereinzelte granulierte Zylinder. 2. 1. 09. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis subchronica. Uraemia. — Obduktionsbefund: Morbus Brightii chron. Hypertrophia cordis totius.

Venaesectio. 31. 12. 08. 340 ccm Blut, Serum in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1025. Geruchsprobe nach 10 Sek. sehr deutlich, Farbenreaktion nach 5 Min. angedeutet. Indikan fehlt. Ges.-N 0,8575 g. Eiweiss-N 0,7875, Filtrat-N 0,0770 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0350 g. Pws.-Niederschlag N minimal. Pws.-Filtrat-N. 0,0315 g, δ—0,62.

(3030/07.) F. H., 59jähr. Schlossermeister. 9. 8. bis 12. 8. 07. Pat. fühlt sich seit 5 Wochen krank, klagt über häufiges Erbrechen. Keine Oedeme. Pulsspannung erhöht, Herzdämpfung verbreitert. Urin: spez. Gew. 1012. Alb. 0,3 pCt. Sediment: Mässig zahlreiche Erythrozyten, spärliche hyaline, zahlreiche granulierte Zylinder. 11. 8. Komatös. 12. 8. Exitus. Klin. Diagnose: Nephritis subchronica et Hypertrophia cordis. Bronchitis diffusa et Bronchopneumonia. Uraemia. — Obduktionsbefund: Nephritis subacuta. Endarteriitis chron. deformans Aortae et Arteriarum. Hypertrophia cordis ventr. sin. Oedema pulm. Enteritis cat. intest. crassi. Uraemia. Pneumonia lobul. lobi inf. dext.

Venaesectio. 10. 8. 170 ccm Blut, 70 ccm Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1034. Geruchsprobe nach 20 Sek. deutlich, Farbenreaktion nach 5 Min. angedeutet. Indikan fehlt. Ges.-N 1,5925 g. Eiweiss-N 1,4420 g. Filtrat-N 0,1400 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0420 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,1050 g. δ—0,66.

(4647/07.) E. K., 72jähr. Pfründnerin. 25. 10. bis 1. 11. 07. Pat. wird benommen eingeliefert. Keine Paresen, Spasmen oder Krämpfe. Geringes Oedem der unteren Extremitäten. Arterie geschlängelt, Spannung herabgesetzt. Urin: spez. Gew. 1016. Alb. 0,9 pCt. Blutfarbstoff reichlich, Indikan fehlt. Sediment: Massen von Erythrozyten, Leukozyten und Tripelphosphatkrystallen. 1. 11. Exitus. — Obduktionsbefund: Cystitis chronica haemorrh. subsequente Pyelonephritide supp. chron. Cicatr. multipl. renum. Pyelonephritis. Bronch. purul. diff. Pneumonia lobul. incip. lobi inf. pulm. dext. Deg. parench. visc. Oedema cerebri et meningum. Cholelithiasis c. Cholecystitide chron.

Venaesectio. 30. 10. 07. Blutserum in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1028. Indikan fehlt. Ges.-N 1,2775 g. Eiweiss-N 1,1977 g. Filtrat-N 0,0798 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0280 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,0499 g. δ —0,59.

(4744/07.) C. H., 26jähr. Hilfsarbeiter. 3. 11. bis 19. 12. 07. Vor mehreren Wochen zum erstenmale Oedeme. — Leicht benommen, Stirnkopfschmerz, allgemeine Oedeme. Urin: spez. Gew. 1013. Alb. 0,6 pCt. Indikan fehlt. Sediment: einzelne Erythrozyten, zahlreiche fein- und grobgranulierte Zylinder. Klin. Diagnose: Nephritis subchronica.

5. 12. Venaesectio, dann Besserung, Rückgang der Oedeme. 19. 12. Gebessert entlassen. 310 ccm Blut, 175 ccm Serum, in Eprouvettendicke, lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1031. Geruchsprobe nach 15 Sek. deutlich, Farbenreaktion äusserste Spuren. Indikan fehlt. Ges.-N 1,2950 g. Eiweiss-N 1,1550 g. Filtrat-N 0,1470 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0490 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0105 g. Pws.-Filtrat-N 0,0945 g. δ—0,59.

(1869/10.) J. K., 32jähr. Wäscherin. 5. 6. bis 2. 7. 10. Stand vom 27. 4. bis 10. 5. mit Nephritis an der Abteilung in Behandlung. Seitdem beständiger Kopfschmerz, Brechreiz und Erbrechen. Abnahme des Sehvermögens besonders links. — Starke Dyspnoe. Puls gespannt. Linksseitige Herzhypertrophie.

7. 6. Venaesectio. 10. 6. Dyspnoe geringer 14. 6. Anhaltendes Erbrechen. 28. 6. Unruhe. 1. 7. Urämischer Anfall. 2. 7. Gehäufte Anfälle. Exitus. Urin: 7. 6. 650 ccm, spez. Gew. 1008. Alb. unter 0,1 pCt. Indikan normal. Blutfarbstoff fehlt. Sediment: spärliche Leukozyten. 9. 6. 1250 ccm, spez. Gew. 1011. Alb. ca. 0,26 pCt. Indikan normal. Sediment: einzelne granulierte Zylinder. Klin. Diagnose: Nephritis subchronica c. Uraemia. — Obduktionsbefund: Atrophia renum e morbo Brightii chron. Hypertrophia ventr. sin. cordis. Oedema cerebri (Uraemia).

Venaesectio: I. 7. 6. 10. 300 ccm Blut, 140 ccm Serum, spez. Gew. 1028. Indikan reichlich vorhanden. Ges.-N 1,4175 g. Eiweiss-N 1,3055 g. Filtrat-N 0,1155g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0210 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0910 g. δ—0,62.

Venaesectio II. 2. 7. 300 ccm Blut, 130 ccm Serum, spez. Gew. 1032. Indikan massenhaft. Ges.-N 1,6275 g. Eiweiss-N 1,5050 g. Filtrat-N 0,1295 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0385 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0875 g. δ — 0,63.

(1811/10.) W. T., 56jähr. Pfründnerin. 2. 5. bis 21. 6. 10. Vor 2 Jahren Nierenentzündung. Seit dieser Zeit Kopfschmerzen, in der letzten Zeit auch Erbrechen. Seit 4 Wochen Schwellung der Beine. Sehvermögen herabgesetzt. Afebril. Oedem der Lider, der unteren Extremitäten. Spitzenstoss an der 7. Rippe ausserhalb der Mamillarlinie. 2. Aortenton acc. Puls gespannt. Linksseitiger pleuritischer Erguss. 4. 5. Tremor im ganzen Körper, bes. in den Händen. 14. 5. Urämischer Anfall. Venaesectio. 2. 6. Zunehmende Oedeme der unteren Extremitäten u. des Gesichtes. Hartnäckiges Erbrechen. Zuckungen in verschiedenen Muskelpartien. Venaesectio. 19. 6. Benommenheit. Geringe Diurese. 21. 6. Exitus. Urin 4. 5. 1300 ccm, spez. Cew. 1011. Alb. ca. 0,3 pCt. Indikan normal. Skatoxyl normal. Blutfarbstoff fehlt. Sediment: Spärliche Epithelien. Klin. Diagnose: Nephr. chron. c. Hypertroph. cordis. Uraemia. Pleurasin. Obduktionsbefund: Uraemia. Atrophia renum e morbo Brighti chron. Hypertrophia cordis ventr. sin. Oedema pulmon. Hydrothorax bilat.

Venaesectio I. 15. 5. 10. 300 ccm Blut, 170 ccm Serum, spez. Gew. 1031. Geruchsprobe nach 20 " deutlich, Farbenreaktion nach $^1/_2$ ' grauviolett. Indikan deutlich vorhanden. Ges.-N 1,1720 g. Eiweiss-N 1,050 g. Filtrat-N 0,1260 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0385 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0910 g. δ —0,67.

Venaesectio II. 3. 6. 10. 300 ccm Blut, 170 ccm Serum, spez. Gew. 1024.




Indikan deutlich vorhanden. Ges.-N 1,1200 g. Eiweiss-N 1,0010 g. Filtrat-N 0,1225 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0245 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0875 g. δ — 0,665.

(461/10.) J. Sch., 19jähr. Hilfsarbeiterin. 2. 2. bis 12. 2. 10. Als Kind Masern, Skrophulose, Rachitis. Gegenwärtige Erkrankung seit 3 Monaten. Schmerzen in der rechten Flanke nach hinten hin ausstrahlend. Seit 2 Wochen starke Zunahme der Schmerzen, Kopfschmerz und Fieber. Seit 3 Tagen Erbrechen. 38,4°. Kein Oedem. 2. Aortenton accent. Urin: 30 ccm, spez. Gew. 1018, trübe, mostfarben. Alb. ca. 1 pCt. Blutfarbstoff deutlich vorhanden. Indoxyl vermindert, Sediment sehr reichlich, Massen von Leukozytenhäufchen, einzelne Erythrozyten, einzelne granulierte Zylinder. 8. 2. Anhaltender Kopfschmerz, Erbrechen, Apathie, Venaesectio. 12. 2. Exitus. Klin. Diagnose: Cystopyelonephritis. Uraemia. Obduktionsbefund: Pyelonephr. suppur. bilateralis. Cystitis et Ureteritis chr. levis gradus. Intumesc. lienis. Oedema cerebri. Uraemia.

Venae sectio 8. 2. 10. 115 ccm Blutserum, spez. Gew. 1030. Geruchsprobe nach 10 " sehr deutlich. Farbenreaktion nach 5 ' blauviolett. Indikan massenhaft. Ges.-N 1,5050 g. Eiweiss-N 1,2670 g. Filtrat-N 0,245 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0455 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Eiltrat-N 0,2030 g.

(500/10.) J. Vavruska, 29jähr. Steuerbeamter. 2. 6. bis 10. 6. 10. Patient nahm am 2. 6. 4 Uhr nachm. in selbstmörderischer Absicht 2 Sublimatpastillen. Bei der Aufnahme Erbrechen geringer Mengen Schleim und Blut. Schmerzen in der Magengegend. Uebelkeit. Magenspülung mit grösserer Flüssigkeitsmenge. 8 Uhr abends 500 ccm Urin fleischwasserfarben, trübe, spez. Gew. 1007. Alb. ca. 0,2 pCt. Blutfarbstoff reichlich. Zucker fehlt. Indikan fast fehlend. Skatoxyl, Aetherschwefelsäuren normal. Sediment: Spärliche Leukozyten, einzelne granulierte Zylinder mit Erythrozyten und Epithelien belegt. 3. 6. Haut blass, kein Oedem. Zahnfleisch geschwollen. Spitzendämpfung mit spärlichem feuchtem Rasseln. Herz ohne Befund. Bauchdecken weich, Nierengegend nicht druckempfindlich. Kein Harn. 4. 6. Kein Harn. 5. 6. Kopfschmerz und Schwindel. 6. 6. Anurie anhaltend. Nach Senna 3 breiige Stühle. Stomatitis mit einzelnen Ulzerationen. Gegen 5 Uhr früh vorübergehende Verwirrtheit und Unruhe. Klagen über dumpfes Gefühl im Kopfe und Drehschwindel. Venaesectio 300 ccm, nachfolgende rektale Kochsalzinfusion. 7. 6. Mehrfaches Erbrechen schwarzgrüner Massen. Mittags ca. 3 ccm Harn spontan entleert. 8. 6. Patient ist schwerbesinnlich, klagt über Schwindel. Stomatitis mit starkem Fötor. Gesicht gedunsen. Singultus. Kein Harn. 9. 6. Pat. bei Nacht sehr unruhig. Morgens Singultus, Erbrechen. Kein Harn. Venaesectio 300 ccm. 10. 6. Nachts unruhig. Verwirrt. Klonische Zuckungen der linken Hand. Exitus. Klin. Diagnose: Intoxicatio per $HgCl_2$. Nephritis toxica. Uraemia. Enteritis. Stomatitis. Obduktionsbefund: Uraemia. Nephritis acuta haemorrh. ex Intoxicatione Hg bichlorato corrosivo effecta. Ulcera mucosae ventriculi in cicatrisatione. Enteritis uraemica necrotisans (praecipue coeci, coli ascend.) Pneumonia lobul. bil. Tbc. chron. apic. p. dextr. et obsol. apic. p. sin. Oedema pulm. In der Blase ca. 100 ccm Harn. Spez. Gew. 1013. Alb. ca. 0,1 pCt. Blutfarbstoff in Spuren, Zucker fehlt. Indikan vermindert. Skatoxyl normal. Sediment: Epithelien der Harnwege, vereinzelte Erythrozyten.

Venaesectio I. 6. 6. 10. 300 ccm Blut, 120 ccm Serum, spez. Gew. 1027. Indikan reichlich vorhanden. Ges.-N 1,3125 g. Eiweiss-N 1,1462 g. Filtrat-N 0,1645 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0385 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,119 g. δ — 0,61.

Venaesectio II. 9. 6. 10. 300 ccm Blut, 130 ccm Serum, spez. Gew. 1028. Indikan noch reichlicher als in I. Ges.-N. 1,4175 g. Eiweiss-N 1,1760 g. Filtrat-N 0,2310 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,028 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,2100 g. δ — 0,63—0,64.



Nephritiden ohne Urämie.

(1314/08.) 30 jähr. Heizer. 17. 3. bis 11. 4. 08. Seit 2 Jahren Anfälle von Herzklopfen, Atemnot. Seit 3 Wochen Knöchelödeme. Spitzenstoss $1^1/_2$ cm ausserhalb der Mamillarlinie. Urin 1100 ccm, spez. Gew. 1017. Alb. 0,2 pCt. Sediment: Erythrozyten, einzelne granulierte Zylinder. Urin vom 23. 3. spez. Gew. 1017. Alb. 0,26 pCt. Indikan in normaler Menge. Sediment: wachsartige und zahlreiche granulierte Zylinder.

Venaesectio 23. 8. Klin. Diagnose: Nephritis chronica. Akuter haemorrh. Nachschub. 260 ccm Blut, 120 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtstrohgelb, spez. Gew. 1030. Indikan fehlt. Ges.-N 1,260 g, Eiweiss-N 1,1900 g, Filtrat-N 0,0840 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0630 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,0245 g. δ — 0,57.

(2071/08.) J. B., 56 Jahre, Handelsagent. 4. 5. bis 11. 5. 08. Patient wird mit rechtsseitiger frischer Hemiplegie eingeliefert. Vor einem Jahre wurde das Bestehen einer Nierenentzündung festgestellt. Herzhypertrophie. Kein Oedem. Urin: spez. Gew. 1026. Alb. 0,3 pCt.. Indikan vermindert. Sediment: einzelne Epithelzylinder. 11. 5. Exitus. Klin. Diagnose: Haemorrhagia cerebri hemisph. sin. Pneumonia cat. lobi inf. pulmon. dextr. Hypertrophia cordis (e Nephritide?). — Obduktionsbefund: Haemorrhagia recens gravis hemisph. sin. Endarteriitis chron. def. Aortae et Arteriarum. Morb. Brightii chron. (Atrophia granularis renis dextr. arteriosclerotica). Hypertrophia cordis totius.

11. 5. Vena sectio: 300 ccm Blut, 85 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb. Spez. Gew. 1036. Indikan fehlt. Ges.-N 1,7325 g. Eiweiss-N 1,3965 g. Filtrat-N 0,3500 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,1223 g, Pws.-Niederschlag-N 0,0420 g, Pws.-Filtrat-N 0,1960 g.

(2138/08.) St. R., 44 Jahre, Kondukteur. 8. 5. bis 13. 5. 06. Seit 5 Monaten krank. Stechen im Rücken, Verminderung des Sehvermögens. Sensorium frei. Kein Kopfschmerz, kein Erbrechen. Beträchtliche Oedeme der unteren Extremitäten. Beiderseitige pleurale Dämpfung. Urin: spez. Gew. 1031. Alb. 1,65 pCt. Zucker 0,6 pCt. Indikan in normaler Menge. Blutfarbstoff deutlich vorhanden. Sediment: Verfettete Nierenepithelien, Massen von granulierten und Epithelzylindern. 13. 5. Gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Nephritis chronica. Pleuritis bilateralis.

Venaesectio 12. 5: 300 ccm Blut, 150 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1021. Indikan fehlt. Ges.-N 0,7875 g. Eiweiss-N 0,7070 g. Filtrat-N 0,0945 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0350 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0560 g. δ — 0,58.

(5010/10.) F. B., 50 Jahre, Hilfsarbeiter. 7. 3. bis 26. 4. 10. Früher stets gesund. 14 Tage vor der Aufnahme Schüttelfrost und Fieber, dann Schwellungen der Arme, des Gesichtes, der Beine. Allgemeines Oedem. Art. geschlängelt, verdickt. Herzspitzenstoss 2 Finger breit ausserhalb der Mamillarlie. 2. Aortenton akzentuiert. Sensorium frei. Keine urämischen Symptome. 26. 3. Erbrechen, dann Bewusstlosigkeit und Koma. Keine Krämpfe. Abends Exitus. Harn: 500 ccm, spez. Gew. 1012. Alb. etwa 0,9 pCt. Blutfarbstoff reichlich. Sediment: zahlreiche Erythrozyten, Leukozyten, granulierte Zylinder. Klin. Diagnose: Nephr. chron. mit akutem häm. Nachschub. Obduktionsbefund: Haemorrhagia gravis in ventriculos. Haemorrh. multipl. ependym. ventr. dextr. Nephritis chron. et recrudescens haem. Hypertrophia cordis ventr. sin. Endart. chronica deform. levis gradus.

Venaesectio 26. 4. 10. 220 ccm Blut. 120 ccm Serum. Spez. Gew. 1029. Indikan fehlt. Ges.-N 1,3300 g. Eiweiss-N 1,2810 g. Filtrat-N 0,0560 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0301 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0245 g. δ — 0,58.



(2240/10.) A. W., 60 Jahre, Pfründner, seit 25. 6. 10. Als Kind öfter Lungenentzündung. 1876 Nierenentzündung, ebenso vor zwei Jahren. Seit 3 Wochen Verschlechterung des Sehvermögens. Afebril. Geringe Oedeme der unteren Extremitäten. Spitzenstoss im 5. I. R. 1 Finger breit ausserhalb der Mamillarlinie. Zweite Töne an der Basis laut. Blutdruck 200 mm Hg. Kopfschmerzen, sonst keine urämischen Symptome. Urin 28. 6.: 1650 ccm. Spez. Gew. 1012. Alb. etwa 0,8 pCt. Indikan normal. Skatoxyl normal. Blutfarbstoff fehlt. Sediment: einzelne granulierte Zylind., zum Teil mit Epithelbelag. Klin. Diagnose: Nephritis chronica.

Venaesectio 4. 7. 10. 35 ccm Blutserum. Spez. Gew. 1028. Indikan fehlt. Ges.-N 1,2775 g. Eiweiss-N 1,2075 g. Filtrat-N 0,0735 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0280 g. Pws.-Niederschlag-N minimal. Pws.-Filtrat-N 0,0525 g. δ — 0,60.

Kontrollfälle.

Pneumonien.

(2837/07.) C. v. K., 40jähr. Militärbeamter. 30. 6. bis 27. 7. 07. 23. 6. Schüttelfrost, Stechen auf der rechten Brustseite. 39,4°. Sputum rubiginös. Rechtsseitge Dämpfung, Bronchialatmen. Urin: äusserste Spuren Eiweiss. 2. 7. Krise. 27. 7. Geheilt entlassen. Klin. Diagnose: Pleuropneumonia dextra.

Venaesectio 1. 7. Serum in Eprouvettendicke weingelb, spez. Gew. 1026. Geruchsprobe und Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,1025 g. Eiweiss-N 1,063 g. Filtrat-N 0,0393 g. Gerbsäure-Niederschlag-N minimal. Pws.-Niederschlag-N 0,0227 g. Pws.-Filtrat-N 0,0175. δ — 0,58.

(3011/07.) F. B., 61jähr. Tagelöhner. 16. 7. bis 20. 7. 07. 13. 7. Schüttelfrost, Stechen, Atemnot, Husten. — L. h. u. Dämpfung, Bronchialatmen. Sputum rubiginös. Urin: Alb. fehlt. 19. 7. l. v. o. Bronchialatmen, r. h. u. Bronchialatmen, Dämpfung. 20. 7. Exitus. Klin. Diagnose: Pneumonia lobi sup. et inf. sin. lobi inf. dextri. Obduktionsbefund: Pneumonia sin. Pleuritis c. Exsudato serofibrinoso dextr. Compressio et Atelektasis lobi inf. d. Pericarditis fibrinosa.

Venaesectio 17. 7. Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1026. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,0675 g. Eiweiss-N 1,0159 g. Filtrat-N 0,0525 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0035 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0280 g. Pws.-Filtrat-N 0,0227 g. δ — 0,56.

(3747/07.) J. H., 47jähr. Hilfsarbeiter. 7. 9. bis 13. 9. 07. Erkrankte vor acht Tagen mit Uebelkeit, Kopfschmerz. 38,9°. — R. h. o. Bronchialatmen, Dämpfung. 12. 9. r. v. o. Bronchialatmen. Urin: Alb.-Spuren. Indikan etwas vermehrt. Sediment: mässig viele hyaline und mit Epithelien besetzte Zylinder. 13. 9. Exitus. Klin. Diagnose: Pleuropneumonia crouposa bil. Meningitis incipiens. Obduktionsbefund: Pneumonia crouposa lobi sup. utriusque et medii. Otitis media supp. sin. Cholesteatoma cavi tymp. Thrombophleb. sin. sigmoid. sin. et Meningitis circumscripta bas. cerebri. Degen. visc. univ. gravis.

Venaesectio 12. 9. Serum in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1026/27. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,0325 g. Eiweiss-N 0,98 g. Filtrat-N 0,0525 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0133 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0070 g. Pws.-Filtrat-N 0,0336 g. δ — 0,64.

(2785/07.) Th. K., 70jähr. Pfründnerin. 26. 6. bis 28. 6. 07. Seit 4 Tagen krank. 38°. R. v. Dämpfung bis z. 4. Rippe. R. h. bis zur Mitte des Interskapularraumes gedämpft, Bronchialatmen. Urin: Alb. Spuren. Sediment: einzelne inkrust. Zylinder. 28. 6. Exitus. Klin. Diagnose: Pleuropneumonia dextra. Obduktionsbefund: Pleuropneumonia dextra. Concretio cordis. Cholelithiasis. Marasmus senilis.

Venaesectio 27. 6. Serum in Eprouvettendicke rötlich gelb (hämolytisch), spez. Gew. 1027. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,1900 g.



Eiweiss-N 1,1228 g. Filtrat-N 0,0672 g. Gerbsäure-Niederschlag-N minimal. Pws.-Niederschlag-N 0,0182 g. Pws.-Filtrat-N 0,0462 g. δ —0,65.

(359/08.) F. L., 44jähr. Arbeitersfrau. 23. 1. bis 24. 1. 08. Vor 4 Tagen erkrankt. Schüttelfrost, Stechen, Atemnot, Husten und blutig gefärbtes Sputum. 38,9°. R. Dämpfung und Bronchialatmen. Sputum rubiginös. 24. 1. Exitus. Klinische Diagnose: Pneumonia crouposa dextra. Obduktionsbefund: Pneumonia crouposa lobi sup. dextr. in stadio hepatis. gris. et lobi inf. partis supr. in stadio hepatis rubrae. Degen. parench. viscerum et adiposa renum.

Venaesectio 24. 1. 220 ccm Blut, 69,5 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1030. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,1900 g. Eiweiss-N 1,0780 g. Filtrat-N 0,1155 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,084 g. Pws.-Niederschlag-N nicht bestimmbar. Pws.-Filtrat-N 0,0420 g. δ —0.56.

(3805/08.) R. K., 35jähr. Hilfsarbeiter 13. 11. bis 16. 11. 08. Seit 8 Tagen krank. Schüttelfrost, Fieber, Husten etc. Rechts ganze Seite gedämpft, Bronchialatmen. L. h. u. Dämpfung und Bronchialatmen. Urin: spez. Gew. 1020, Alb. deutliche Spuren. Sediment: einzelne granulierte Zylinder. 16. 11. Exitus. Klinische Diagnose: Pneumonia crouposa bil. Obduktionsbefund: Pneumonia crouposa partim indur. pulm. dextri totius et lobi inf. pulm. sin. Pleur. fibr. bil. Degen. parench. et adiposa visc. Tbc. apic. pulmon. dextri.

Venaesectio 14. 11. 220 ccm Blut, 105 ccm Serum, in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1026. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 0,9800 g. Eiweiss-N 0,8750 g. Filtrat-N 0,1015 g, Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0630 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0385 g. δ —0,58.

(2465/07.) M. W., 65jähr. Pfründnerin. 5. 6. bis 8. 6. 1907. Vor 7 Tagen Schüttelfrost, Seitenstechen. 38,7°. Subikterisch. Geringes Oedem. L. v. bis 3. Rippe. Dämpfung. Bronchialatmen. Sputum rostbraun. Urin: spez. Gew. 1009, Alb. Spuren. Sediment: vereinzelte granulierte Zylinder. 8. 6. Exitus. Klin. Diagnose: Pneumonia crouposa lobi sup. sin. Cholelithiasis. Nephritis? Obduktionsbefund: Pleurapneumonia crouposa lobi sup. sin. Bronchitis catarrh. Degen. parench. visc. pravis. Icterus universalis levis gradus.

Venaesectio 8. 6. Serum in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez Gew. 1032. Ges.-N. 1,1559 g. Eiweiss-N 1,006 g. Filtrat-N 0,1487 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0367 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0052 g. Pws.-Filtrat-N 0,1076 g. δ —0,66,

(2874/08.) M. M., 38jähr. Geschäftsdienersgattin. 12. 7. 08. Moribund eingeliefert. Obduktionsbefund: Pneumonia crouposa lobi sup. et medii dextr. Tbc. chronica absol. apic. pulm. sin. Pleuritis fibrin dextr. Deg. parench. viscerum.

Venaesectio: 245 ccm Blut, 90 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1030. Indikan in deutlichen Spuren nachweisbar. Ges.-N 1,3475 g, Eiweiss-N 1,0570 g. Filtrat-N 0,2975 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,1330 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0525 g. Pws.-Filtrat-N 0,0980 g. δ —0,66.

Septische Erkrankungen.

(2453/07.) R. D., 30jähr. Werkhausarbeiter. 6. 6. bis 8. 7. 07. Hoch febril, systolisches Geräusch an der Herzspitze, diastolisches an der Aorta. Klinische Diagnose: Endocarditis acuta (Insuffic. valv. mitr. et Aortae.) Pleuritis sin. (Infarct pulmon.) Urin: Alb. Spuren. 8. 7. gebessert entlassen.

Venaesectio 7. 6. Serum in Eprouvettendicke grünlichgelb, spez. Gew. 1030. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,3300 g. Eiweiss-N 1,2828 g. Filtrat-N 0,0472 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0280 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0043 g. Pws.-Filtrat-N 0,0192 g. δ —0,59.

(2676/07.) L. Z., 40jähr. Schuster. 19. 6. bis 18. 7. 07. Seit zwei Wochen Gliederschmerzen. 38,8°. Multiple Gelenkschwellungen, leichter Ikterus. Perikardiales



Reiben. Salizyl ohne Einfluss, nach Credé Besserung. Urin: spez. Gew. 1014, Alb. deutliche Spuren. Indikan etwas vermehrt. 18. 7. geheilt entlassen. Klinische Diagnose: Polyarthritis septica. Pericarditis.

Venaesectio 22. 6. Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1032. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,5125 g. Filtrat-N 0,1190 g. δ —0,66.

(3294/07.) M. P., 55jähr. Hilfsarbeiter. 3. 8. bis 22. 10. 07. 30. 7. Schüttelfrost, seither Brust- und Gliederschmerzen. 39°. Erguss im linken Kniegelenk. 7. 8. Herpes. 8. 8. Erguss im rechten Kniegelenk. 31. 8. Abszess in der Gegend des linken Sternoklavikulargelenkes. Inzision. 7. 8. Blutkultur: Streptokokken. Urin: spez. Gew. 1022, Alb. 0,2 pCt. Indikan normal. Sediment: spärl. hyaline Zylinder. 22. 10. geheilt entlassen. Klin. Diagnose: Sepsis. Absc. in reg. artic. sternoclav. sin.

Venaesectio 7. 8. 130 ccm Blut, 45 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb, spez. Gew. 1028. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N. 1,1900 g. Eiweiss-N 1,1369 g. Filtrat-N 0,0531 g. δ —0,56.

(4618/07.) G. L., 29 jähr. Geschäftsdiener. 27. 10. bis 31. 12. 07. Seit drei Wochen krank. Kreuzschmerzen, Schmerzen und Schwellung mehrerer Gelenke. 39,6. Benommen, subikterisch; leichtes Oedem der unteren Extremitäten. Beide Hand-, Knie- und Fussgelenke geschwollen. Haut gerötet. Perikardiales Reiben. 10. 11. Diastolisches Geräusch an der Aorta. 29. 11. Venaepunktion. Streptokokken. Urin: Spez. Gew. 1021. Eiweiss deutliche Spuren. Indikan vermindert. Sediment: Einzelne granulierte, zahlreiche inkrustierte Zylinder. 31. 12. Geheilt entlassen. Klin. Diagnose: Sepsis. Polyarthritis septica. Pericarditis fibrinosa. Endocarditis ulc. c. Insuff. valv. aortae.

Venaesectio 28. 10. 300 ccm Blut, 150 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1028. Indikan fehlt. Ges.-N 1,1550 g. Eiweiss-N 1,0973 g. Filtrat-N 0,0577 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0269 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0080 g. Pws.-Filtrat-N 0,0224 g. δ —0,60.

Herzfehler.

(3048/07.) M. L., 83 jähr. Spänglersfrau. 19. 7. bis 6. 8. 07. 1871 Lungen- und Rippenfellentzündung, seit 1896 Atemnot und Herzklopfen. Starke Zyanose, leichter Ikterus, starke Oedeme. Spitzenstoss im 6. Interkostalraum. Herzdämpfung verbreitert. Spitze: Systolisches Geräusch, lauter 1. Ton, diastolisches Geräusch. 2. Pulmonalton akzentuiert. Urin: Alb. unter 0,1 pCt. Sediment: Spärliche, feingranulierte Zylinder. 6. 8. Gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Stenosis ostii ven. sin.

Venaesectio 20. 7. Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1031. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,3475 g. Filtrat-N 0,0483 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0196 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0028 g. Pws.-Filtrat-N 0,0287 g. δ —0,62.

(5215/07). Th. P., 52 jähr. Wäscherin. 6. 12. 07 bis 18. 1. 08. Seit längerer Zeit Atembeschwerden, Seitenstechen. Hochgradige Zyanose, Oedeme der unteren Extremitäten und am Os sacrum. An der linken Lungenbasis Reiben. Spitzenstoss im 6. Interkostalraum, systolisches Geräusch. Urin: Spez. Gew. 1016. Alb. ca. 0,1 pCt. Sediment: Feingranulierte Zylinder. Indikan normal. Während des Verlaufes ist das spez. Gew. des Harns trotz bestehender Stauung meist auffallend niedrig. 18. 1. Ungeheilt entlassen. Klin. Diagnose: Insuff. valv. mitr. Emphysema pulmon. Bronchitis. Nephr. chron.?

Venaesectio 13. 12. 07. 300 ccm Blut, ca. 65 ccm Serum in Eprouvettendicke bernsteingelb, spez. Gew. 1034. Indikan fehlt. Ges.-N 1,3825 g. Eiweiss-N 1,1550 g.



Filtrat-N 0,2905 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0910 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0175 g. Pws.-Filtrat-N 0,1155 g. δ — 0,66.

(88/08.) A. K., 44 jähr. Wachmannsfrau. 2. 1. bis 9. 1. 08. Vor 8 u. 7 Jahren Gelenkrheumatismus. Seitdem Herzbeschwerden, wiederholt Schwellungen der Beine. Leichtes Oedem der unteren Extremitäten. Spitzenstoss im 7. Interkostalraum, vordere Axillarlinie, systolisches Geräusch. Rechtsseitige pleurale Dämpfung mit Kompressionsatmen. Urin: Spez. Gew. 1015, im Verlaufe niedriges spez. Gew. Alb. unter 0,1 pCt. Sediment: Leukozytenhäufchen. 9. 1. Gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Insuff. valv. mitr. Pleuritis exs. dextr. Nephritis?

Venaesectio 5. 1. Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1028. Indikan fehlt. Ges.-N 1,1200 g. Eiweiss-N 0,9625 g. Filtrat-N 0,1015 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0490 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0525 g. δ — 0,57.

(3220/09.) E. K., 32 jähr. Uhrmachergehilfe. 10. 12. 09 moribund eingeliefert. Urin: Alb. 0,3 pCt., spez. Gew. 1023. Indikan annähernd normal. Sediment: Vereinzelte Erythrozyten, Nierenepithelien, granulierte Zylinder. Obduktionsbefund: Stenosis ostii ven. sin. eximia c. Dilatatione activa atrii sin. Hypertrophia ventr. dextr. et Dilatatio atrii dext. Hyperaemia passiva lienis et renum. Hyperaemia pulmonum.

Venaesectio 10. 12. 240 ccm Blut, 100 ccm Serum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1030. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,2250 g. Eiweiss-N 1,1550 g. Filtrat-N 0,070 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,030 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0400 g. δ — 0,61.

Emphysema pulmon.

(2901/07.) J. F., 41 jähr. Tagelöhner. 4. 7. bis 8. 8. 07. Seit 6 Jahren krank. Atemnot und Druck auf der Brust. Herzklopfen. Seit 8 Tagen Oedeme. — Starke Oedeme. Erweiterung der Lungengrenzen. Puls arhythmisch. Herztöne dumpf. Urin: Spez. Gew. 1028. Alb. fehlt. 8. 8. Exitus. Klin. Diagnose: Emphysema pulmon. Degeneratio myocardii. Obduktionsbefund: Emphysema bullos. pulmon. Hypertrophia et Dilatatio cordis totius. Cicatrices myocardii. Hyperaemia mech. visc. gravis.

Venaesectio 5. 7. Blutserum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb, spez. Gew. 1026. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,0325 g. Filtrat-N 0,0241 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0185 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0105 g. δ — 0,60.

(2535/07.) J. K., 40 jähr. Maurergehilfe. 21. 5. bis 2. 7. 07. Seit längerer Zeit krank. Atemnot, Husten, reichlicher Auswurf. Andeutung von Oedem. Lungengrenzen tiefstehend; sehr reichliches, eitriges Sputum. Urin: Spez. Gew. 1019. Alb.: Deutlich Spuren. 2. 7. Gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Bronchitis purulenta in Emphysemate.

Venaesectio 15. 6. 07. Serum: Spez. Gew. 1034. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,5225 g. Filtrat-N 0,0280 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0119 g. Pws.-Niederschlag-N nicht bestimmbar. Pws.-Filtrat-N 0,0168 g δ — 0,63.

(2978/07.) J. M., 14. 7. bis 15. 7. 1907. Anamnese nicht erhebbar. Starke Zyanose. Oedeme, Lungengrenzen erweitert. Spitzenstoss 5. I.-R. 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Herzdämpfung überschreitet den rechten Sternalrand. 2. Pulmonalton akzentuiert. 15. 7. Exitus. Klin. Diagnose: Myodegen. cordis. Emphysema pulmonum. Obduktionsbefund: Emphysema chron. pulmon. Tbc.



obsoleta pulm. sin. Hypertrophia cordis vent. dextr. Hyperaemia passiva hepatis, lienis, renum.

Venaesectio: 14. 7. Blutserum in Eprouvettendicke bernsteingelb. Sp. G. 1031. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,26 g. Filtrat-N 0,0567 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0217 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0329 g. $\delta = -0{,}62$.

Zerebrale Affektionen.

(2277/07.) J. St., 71 J., Handarbeiterin. 23. 5. bis 28. 5. 1907. Stürzte vor 1 Tage bewusstlos zusammen. Rechtsseitige Lähmung. Aphasie. Art. radialis verdickt, geschlängelt. Urin: spez. Gew. 1010. Alb. Spuren. Indikan vermehrt. Sediment: Spärliche Leukozyten. 28. 5. Urin: spez. Gew. 1023. Alb. unter 0,1 pCt. Sediment: einzelne Erythrozyten, zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder. 28. 5. Exitus. Klin. Diagnose: Encephalomalacia cerebri hemisph. sin. Obduktionsbefund: Enceph. cer. hemisph. sin. ex Embolia ramor. Art. fossae Sylvii. Endocarditis recens verrucosa valv. mitr. Inf. recentes renum.

Venaesectio: 28. 5. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Gesamt-N 1,4 g. Filtrat-N 0,0708 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0341 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0376 g. $\delta = -0{,}64$.

(2493/07.) W. G., 64 J., Pfründnerin. 11. 6. bis 1. 7. 1907. Bewusstlos eingeliefert. Rechtsseitige Lähmung. Lungengrenzen erweitert. Art. radialis geschlängelt, verdickt. 2. Pulmonalton akzentuiert. Urin: spez. G. 1021. Alb. Spuren. Indikan in normalen Mengen. Sediment: Leukozyten. 1. 7. ungeheilt entlassen. Klin. Diagnose: Haemorrh. cerebri hemisph. sin. Arteriosklerosis. Emphysema pulmon.

Venaesectio: 12. 6. Blutserum in Eprouvettendicke bernsteingelb. Spez. Gewicht 1033. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,6044 g. Filtrat-N 0,042 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,011 g. Pws.-Niederschlag-N nicht bestimmbar. Pws.-Filtrat-N 0,0324 g. $\delta = -0{,}59$.

(2724/07.) J. R., 43 J., Markthelfer. 23. 6. bis 24. 6. 07. Moribund eingeliefert. Linksseitige Lähmung. Urin: Alb. Spuren. 24. 6. Exitus. Obduktionsbefund: Encephalomalacia late extensa hemisph. dextr. et pontis Varoli lat. dextr. partim rubra. Tbc. chron. pulmon. c. pthisi fibrosa. Degen. par. vis.

Venaesectio: 23. 6. Serum in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb. Spez. Gewicht 1031. Indikan fehlt. Ges.-N 1,4 g. Filtrat-N 0,0336 g. Gerbsäure-Niederschlng-N 0,0112 g. Pws.-Niederschlag-N nicht bestimmbar. Pws.-Filtrat-N 0,0224 g. $\delta = -0{,}54$.

(3035/07.) M. Z., 56 J., Wäscherin. 19. 7. bis 1. 8. 1907. Vor fünf Wochen Schwindelanfälle, Sprachstörung. Besserung. Seit vier Tagen Schwierigkeit beim Sprechen. Sprache undeutlich. Rechter Mundwinkel tieferstehend. Parese der rechtsseitigen Extremitäten. Urin: Spez. Gew. 1020. Alb. deutliche Spuren. 1. 8. ungeheilt entlassen. Klin. Diagnose: Encephalomalacia hemisph. sin. Arteriosclerosis. Emphys. pulmon.

Venaesectio: 19. 7. Serum in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb. Spez. Gewicht 1035. Indikan fehlt. Ges.-N 1,6975 g. Filtrat-N 0.0735 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0462 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0266 g. $\delta = -0{,}64$.

(3264/07.) Th. W., 58 J., Arbeiterfrau. 4. 8. bis 7. 9. 1907. Vor 14 Tagen Schwindelanfall, Zusammenstürzen, keine Bewusstseinsstörung. Pat. bemerkte, dass sie den linken Arm und das linke Bein nicht bewegen konnte. Objektiv: Linksseitige



Parese. Urin: spez. Gew. 1016. Alb. fehlt. 7. 9. gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Encephalomalacia hemisph. dextr.

Venaesectio: 5. 8. 280 ccm Blut, 80 ccm Serum, in Eprouvettendicke lichtbernsteingelb. Spez. G. 1032. Indikan fehlt. Ges.-N 1,5225 g. Filtrat-N 0,0819 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0161 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0315 g. Pws.-Filtrat-N 0,0336 g. $\delta = -0,58$.

(3091/07.) F. H., 74 J., Diener. 24. bis 26. 7. 1907. Stürzte am 24. 7. unter Zuckungen zusammen, keine Bewusstseinsstörung. Lähmung der linken oberen und unteren Extremität. Sensorium frei. Zuckungen im linken Fazialis. Linke obere Extremität schlaff, linke untere spastisch. Urin: spez. Gew. 1018. Alb. Spuren. Indikan etwas vermehrt. 26. 7. Exitus. Klin. Diagnose: Haemorrhagia intermeningealis cerebri? Emphysema pulmon. Arteriosclerosis. Obduktionsbefund: Pachymeningitis haemorrh. bilateralis.

Venaesectio: 25. 7. Blutserum in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb. Spez. Gew. 1031. Indikan fehlt. Ges.-N. 1,4875 g. Filtrat-N 0,0381 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0266 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0129 g.

(4416/07.) R. M., 54 J., Anstreichergehilfe. 16. 10. bis 4. 12. 1907. Am 15. 10. während der Arbeit Uebelkeit, dann Bewusstlosigkeit. Rechtsseitige Lähmung. Aphasie. Art. radialis stark verdickt. Lungengrenzen erweitert. Urin: spez. Gew. 1018. Alb. fehlt. 4. 12. gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Encephalomalacia hemisph. sin.

Venaesectio: 18. 11. 270 ccm Blut, etwa 80 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb. Spez. Gew. 1030. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,365 g. Filtrat-N 0,042 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0112 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0017 g. Pws.-Filtrat-N 0,0315 g. $\delta = -0,56$.

(4585/07.) A. Sch., 62 J., Blumenarbeiterin. 26. 10. bis 7. 12. 1907. Stürzte vor 1 Tage bewusstlos zusammen. Linksseitige Lähmung. Benommenheit. Aphasie. Art. radialis geschlängelt, verdickt. Urin: spez. Gew. 1009. Alb. Spuren. 7. 12. ungeheilt entlassen. Klin. Diagnose: Encephalomalacia hemisph. dextr.

Venaesectio: 27. 10. 190 ccm Blut, 70 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb. Spez. Gew. 1036. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Indikan fehlt. Ges.-N 1,75 g, Filtrat-N 0,0394 g. Gerbsäure-Niederschlag-N 0,0166 g. Pws.-Niederschlag-N nicht bestimmbar. Pws.-Filtrat-N 0,0227 g. $\delta = -0,58$.

(4757/07.) H., 61jähr. Pründnerin. 29. 6. bis 6. 10. 07. Nach Angabe ihrer Verwandten plötzlich bewusstlos zusammengestürzt. Rechtsseitige Lähmung, Arteria radialis verdickt und geschlängelt, kein Oedem. Besserung. 4. 10. neuerlicher Insult und linksseitige Lähmung. 6. 10. Exitus. Urin: spez. Gew. 1015. Eiweissspuren. Indikan normal. Klin. Diagnose: Haemorrhagia capsulae int. dextrae recens, sinistrae obsoleta. Obduktionsbefund: Häemorrh. recens gravis cerebri perfor. in ventricul. Cystides apopl. capsul. ext. et nuclei lentif. lat. sin. Pneumonia lobul. pulm. utriusque. Endarteriitis chron. deformans.

Venaesectio 5. 10. 340 ccm Blut, 150 ccm Serum, in Eprouvettendicke bernsteingelb. Spez. Gew. 1032. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ, Indikan fehlt. Ges.-N 1,1012 g. Filtrat-N 0,0393 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0119 g. Pws.-Niederschlag N 0,0026 g. Pws.-Filtrat-N 0,0262 g. $\delta - 0,59$.

(4842/07.) J. R., 42jähr. Giesser. 12. 11. bis 14. 11. 07. Bewusstlos eingeliefert. Linksseitige Parese. Spitzenstoss 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie. Diastolisches Geräusch. Pulsus celer. Urin: spez. Gew. 1020. Eiweissspuren. Indikan



normal. 14. 11. Exitus. Klin. Diagnose: Haemorrh. cerebri (perfor. in ventric.). Endarteriitis chron. Aortae c. Insuffic. valvul. Obduktionsbefund: Haemangioma cavernosum cerebri c. Haemorrhagia in ventriculos et intermeningeali. Endarteriitis chron. deform. Aortae c. Insuffic. valvul.

Venaesectio 13. 11. 300 ccm Blut, 86 ccm Serum, spez. Gew. 1036. Geruchsprobe, Farbenreaktion negativ. Ges.-N 1,6975 g. Filtrat-N 0,0784 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0032 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0077 g. Pws.-Filtrat-N 0,0375 g. δ — 0,53.

Lebererkrankungen.

(3083/07.) J. Sch., 54jähr. Pfründner. 5. 7. bis 27. 7. 07. Seit 3 Wochen zunehmender Ikterus. Schmerzen im Oberbauch rechts. Abmagerung, Appetitlosigkeit. Intensiver Ikterus. Leber vergrössert, sehr derb. Stuhl acholisch. Magensaft: freie HCl vorhanden. Urin: spez. Gew. 1013. Eiweiss fehlt. Indikan fehlt. 27. 7. gebessert entlassen. Klin. Diagnose: Occlusio ductus choledochi per Neoplasma.

Venaesectio 23. 7. 07. Serum in Eprouvettendicke dunkelbraun mit grünlichem Stich. Spez. Gew. 1028. Indikan fehlt. Ges.-N. 1,2609 g. Filtrat-N 0,0420 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0175 g. Pws.-Niederschlag-N 0,0043 g. Pws.-Filtrat-N 0,0166 g. δ — 0,63.

(3066/07.) M. J., 53jähr. Tischlersfrau. 20. 7. bis 26. 8. 07. Seit einem Jahr anfallsweise krampfartige Schmerzen in der Lebergegend. Seit 14 Tagen wieder Schmerzen, Gelbsucht. Icterisch. Gallenblase tastbar, druckempfindlich. Urin: spez. Gew. 1018. Eiweiss fehlt. 28.6. ungeheilt entlassen. Klin. Diagnose Cholelithiasis.

Venaesectio 27. 7. Serum in Eprouvettendicke braun mit grünem Stich. Spez. Gew. 1032. Indikan fehlt. Ges.-N 1,3825 g. Filtrat-N 0,0519 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0287 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0217 g. δ — 0,62.

(4482/07.) M. M., 52jähr. Hilfsarbeiter. 21. 10. bis 27. 10. 07. Seit 6 Monaten Schwellung der Beine und des Bauches. Seit 8 Tagen verwirrt. Unruhig, desorientiert. Oedeme. Aszites. Milztumor. Urin: Eiweiss fehlt. 27. 10. Exitus. Klin. Diagnose: Cirrhosis hepatis. Obduktionsbefund: Cirrhosis hepatis. Dilatatio ven. oesoph. Tumor lienis chron. Deg. adiposa myocardii. Endarteriitis chron. def. Aortae et Arter. Encephalomalacia circumscripta.

Venaesectio 22. 10. 07. 300 ccm Blut, 125 ccm Serum, in Eprouvettendicke dunkelbernsteingelb. Spez. Gew. 1026. Indikan fehlt. Ges.-N 1,0850 g. Eiweiss-N 0,9905 g. Filtrat-N 0,0945 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0350 g. Pws.-Niederschlag-N nicht bestimmbar. Pws.-Filtrat-N 0,0560 g. δ — 0,53.

(1891/08.) L. R., 60jähr. Privat. 24. 4. bis 27. 5. 08. Seit 6 Monaten Atembeschwerden, Oedeme. Potus zugegeben. Ikterus. Allgemeines Oedem. Aszites. Rechtsseitige pleurale Dämpfung. Milz vergrössert. Ueber dem Herzen ein diastolisches Geräusch. Urin: spez. Gew. 1013. Eiweiss deutliche Spuren. 27. 5. Exitus. Klin. Diagnose: Cirrhosis hepatis. Insuf. valv. aortae. Deg. myocardii. Pleuritis dextra. Obduktionsbefund: Cirrhosis hepatis. Intumesc. lienis. Hydrops. Ascites. Hydrothorax dexter et Residua pleuritidis dextr. Endocarditis chron. valv. Aortae c. Insuffic. Hypertrophia et Dilatatio cordis praecip. dextr. Endarteriitis Aortae et Arteriarum.

Venaesectio 27. 4. 300 ccm Blut, 190 ccm Serum, in Eprouvettendicke bierbraun. Spez. Gew. 1029. Indikan fehlt. Ges.-N. 1,2775 g. Eiweiss-N 1,1935 g. Filtrat-N 0,0770 g. Gerbsäureniederschlag-N 0,0350 g. Pws.-Niederschlag-N 0. Pws.-Filtrat-N 0,0385 g. δ — 0,62.



Uebersichts-Tabellen.

I. Urämien.

Name	Protokoll-Nr.	Form der Nephritis*)	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat-N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
A. M.	2258	i.	+	0,266	0,166	62	— 0,80	0,017	0
A. P.	3202	i.	+	0,134	0,059	44	— 0,77	0,053	0,019
M. K.	3470	Ue. Pyelonephr.	+	0,290	0,185	63	— 0,78	0,087	0,017
C. Cz.	3985	i.	+	0,211	0,154	72	— 0,76	0,039	0,016
J. K.	4234	i.	+	0,094	0,059	62	— 0,66	0,042	0
F.	3182	i. Pyelonephr.	+	0,658	0,140	21	— 0,75	0,150	0,140
J. P.	3428	i. Pyelonephr.	+	0,245	0,182	74	— 0,68	0,063	0,014
E. Ch.	4432	p.	+	0,178	0,147	83	— 0,65	0,045	0
K. B.	1839	Ue.	+	0,248	0,199	80	— 0,67	0,059	0
K. U.	2797	Ue.	+	0,175	0,052	29	— 0,74	0,098	0,031
A. S.	4133	i.	+	0,441	0,189	42	— 0,91	0,189	0,073
C. Z.	6000	p.	+	0,322	0,259	80	— 0,89	0,052	0
J. Fux	6001	Ue.	+	0,185	0,143	77	— 0,75	0,049	0
E. S.	1136	i.	+	0,241	0,196	81	— 0,61	0,049	0
A. K.	5039	p.	+	—	—	—	—	—	—
G. F.	1012	i.	+	—	—	—	—	—	—
F. W.	2505	i. Pyonephrose	+	0,057	—	—	— 0,62	—	—
P.	4697	i.	+	0,105	0,066	62	— 0,56	0,045	0
M. B.	4354	p.	+	0,033	0,020	60	— 0,57	0,012	0,001
Th. H.	2805	p.	?	0,044	0,023	52	— 0,62	0	0,018
C. H.	1425	i.	—	0,157	0,070	44	— 0,56	0,084	0,014
A. R.	4348	i.	—	0,077	0,031	40	— 0,62	0,035	0
F. H.	3030	Ue.?	—	0,140	0,105	75	— 0,66	0,042	0
E. K.	4647	Pyelonephr.	—	0,079	0,049	62	— 0,59	0,028	0
C. H.	4744	p.	—	0,147	0,094	63	— 0,59	0,049	0
J. K. I.	1869	i.	+	0,115	0,091	79	— 0,62	0,021	0
J. K. II.	—	i.	+	0,129	0,087	67	— 0,63	0,038	0
W. T. I.	1811	i.	+	0,126	0,091	72	— 0,67	0,038	0
W. T. II.	—	i.	+	0,122	0,087	71	— 0,66	0,024	0
J. Sch.	461	Pyelonephr.	+	0,245	0,203	83	—	0,045	0
J. Vavr. I.	—	p.	+	0,164	0,119	72	— 0,61	0,038	0
J. Vavr. II.	—	p.	+	0,231	0,210	90	— 0,63	0,028	0

II. Nephritiden ohne Urämie.

Name	Protokoll-Nr.	Form der Nephritis*)	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat-N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
F. M.	1314	Ue.	—	0,084	0,024	28	— 0,57	0,063	0
J. B.	2071	i.	—	0,350	0,196	56	—	0,122	0,042
St. R.	2138	p.	—	0,094	0,056	59	— 0,58	0,035	0
Fr. Beyer	5010	Ue. (i.)	—	0,056	0,024	42	— 0,58	0,030	0
A. W.	2240	i.	—	0,073	0,052	71	— 0,60	0,028	0

*) i. = interstitiell, p. = parenchymatös, Ue. = Uebergangsform.

III. Kontrollfälle.

1. Gesunde.

Name	Protokoll-Nr.	Diagnose	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat-N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
N. N.	2412	—	—	0,036	0,018	—	— 0,56	0,018	0
L. B.	119	—	—	0,035	0,017	—	— 0,56	0,021	0

2. Pneumonien.

Name	Protokoll-Nr.	Diagnose	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
C. v. K.	2837	Pneumonie	—	0,039	0,017	43	— 0,58	0	0,022
F. B.	3011	do.	—	0,052	0,022	42	— 0,56	0,003	0,028
J. H.	3747	do.	—	0,052	0,033	63	— 0,64	0,013	0,007
Th. K.	2785	do.	—	0,067	0,046	68	— 0,65	0	0,018
F. L.	359	do.	—	0,115	0,042	36	— 0,56	0,084	0
R. K.	3805	do.	—	0,101	0,038	37	— 0,58	0,063	0
M. W.	2465	do.	—	0,148	0,107	72	— 0,66	0,036	0,052
M. M.	2874	do.	+	0,297	0,098	33	— 0,66	0,133	0,004

3. Septische Erkrankungen.

Name	Protokoll-Nr.	Diagnose	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
R. D.	2453	Endokarditis	—	0,047	0,019	40	— 0,59	0,028	0,004
L. Z.	2676	Polyarthr. septica	—	0,119	—	—	— 0,66	—	—
M. P.	3294	Sepsis	—	0,053	—	—	— 0,56	—	—
G. L.	4618	do.	—	0,057	0,022	38	— 0,60	0,026	0,008

4. Herzfehler und Emphysem.

Name	Protokoll-Nr.	Diagnose	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
M. L.	3048	Vitium	—	0,048	0,028	58	— 0,62	0,019	0,002
Th. P.	5215	Vitium + Nephr.?	—	0,290	0,115	39	— 0,66	0,091	0,017
A. K.	88	do.	—	0,101	0,052	51	— 0,57	0,049	0
E. K.	3220	Vitium	—	0,070	0,040	57	— 0,61	0,030	0
J. F.	2901	Emphysem	—	0,024	0,010	41	— 0,60	0,018	0
J. K.	2535	do.	—	0,028	0,016	57	— 0,63	0,011	0
J. M.	2978	do.	—	0,056	0,032	57	— 0,62	0,021	0

5. Zerebrale Erkrankungen.

Name	Protokoll-Nr.	Diagnose	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
J. St.	2277	Enzephalomalazie	—	0,070	0,037	52	— 0,64	0,034	0
W. G.	2493	Haemorrh. cerebri	—	0,042	0,032	76	— 0,59	0,011	0
J. R.	2724	Enzephalomalazie	—	0,033	0 022	68	— 0,54	0,011	0
M. Z.	3035	do.	—	0,073	0,026	35	— 0,64	0,046	0
Th. W.	3264	do.	—	0,081	0,033	40	— 0,58	0,016	0,031
F. H.	3091	Pachymeningitis	—	0,038	0,012	31	—	0,026	0
R. M.	4416	Enzephalomalazie	—	0,042	0,031	73	— 0,56	0,011	0,001
A. Sch.	4585	do.	—	0,039	0,022	56	— 0,58	0,016	0
R. H.	4757	Haemorrh. cerebri	—	0,039	0,026	66	— 0,59	0,011	0,002
J. R.	4842	do.	—	0,078	0,037	47	— 0,53	0,003	0,007

6. Lebererkrankungen.

Name	Protokoll-Nr.	Diagnose	Indikan	Filtrat-N	Phosphorwolframsäure-Filtrat N	pCt. Harnstoff-N des Filtrat-N	δ	Gerbsäure-Niederschlag-N	Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N
J. Sch.	3083	Neopl. d. Choled.	—	0,042	0,016	38	— 0,63	0,017	0,004
M. J.	3066	Cholelithiasis	—	0,051	0,021	41	— 0,62	0,028	0
M. M.	4482	Cirrhosis hepatis	—	0,094	0,056	58	— 0,53	0,035	0
L. R.	1891	do.	—	0,077	0,038	49	— 0,62	0,035	0

Wie in der einleitenden Uebersicht auseinandergesetzt wurde, war es bisher nicht gelungen, einen die Urämie charakterisierenden und ihr allein eigenen chemischen Befund bei der Untersuchung der Organe, Körpersäfte oder Ausscheidungen zu erheben. Weder der Vermehrung



des Filtratstickstoffes, noch der Erhöhung der molekularen Konzentration, der Zunahme der Extraktivstoffe, der Herabsetzung der Alkaleszenz oder der Anstauung des Kochsalzes im Blute oder den Geweben konnte eine solche ausschliessende Bedeutung zugesprochen werden. Alle diese Anzeichen der allgemeinen Harnstauung fanden sich häufig, wurden bei gewissen Fällen vermisst, und fanden sich anscheinend auch bei Fällen, die nichts mit Harnvergiftung zu tun hatten. Da auch die Bestimmung der Harngiftigkeit nach Bouchard in vielen Fällen im Stiche lässt, die Prüfung auf Nephrolysine theoretische Bedeutung nicht überschritten hat, mangelte es durchaus an einem objektiven Zeichen der Urämie.

Der Nachweis des Indikans im urämischen Blute (Indikanämie) bedeutet in dieser Richtung einen Wandel, in dem Sinne, dass dasselbe — wie ein Blick auf die Tabellen lehrt — zwar nicht in jedem Falle von Urämie nachgewiesen werden kann, die Anwesenheit desselben aber einen für Urämie ganz charakteristischen Befund zu bilden scheint.

Von einem Falle abgesehen, bei welchem, wie später auseinandergesetzt werden soll, jedenfalls eine schwere Insuffizienz der Nierentätigkeit vorlag, gelang der Nachweis des Indikans nur bei urämischen Nierenkranken. Normalfälle und Kontrollfälle, die verschiedensten Erkrankungen betreffend, liessen dasselbe stets vermissen. Wie in der Methodik beschrieben, wurden diese Bestimmungen stets an gleichen, verhältnismässig geringen Quantitaten (10 ccm) Blutserum ausgeführt; es gilt daher der obige Satz nur für diese Mengen. Es wäre ja nicht ausgeschlossen, dass sich bei Verarbeitung sehr grosser Quantitäten Blut Spuren von Indikan auch im normalen Blut oder in dem von anderen Erkrankungen nachweisen lassen könnten — aus 100 ccm Aszitesflüssigkeit von einem Herzkranken konnte allerdings kein Indikan gewonnen werden, während dies aus 10 ccm Aszitesflüssigkeit von Urämischen leicht gelang — charakteristisch für die Urämie ist jedoch eine solche Vermehrung, dass es sich schon bei Verwendung so geringer Mengen mit Leichtigkeit darstellen lässt.

In einigen Fällen konnte die Menge des Indikans durch kolorimetrischen Vergleich mit einer aus chemisch-reinem, kristallisiertem indoxylschwefelsaurem Salz gewonnenen Lösung[1]) quantitativ abgeschätzt werden.

Es fanden sich, auf je 1000 ccm Serum berechnet

im Serum	P.-Nr. 1839	. . .	0,060 g
„ „	„ 1136	. . .	0,045 g
„ „	Müller[2])	. . . . .	0,037 g
„ „	Stauber[2])	. . . .	0,045 g

Indikan. Einen Anhaltspunkt für die Grösse dieser Werte gibt die Tatsache, dass die in gleicher Weise ausgeführte Bestimmung für den gleich-

1) Wir verdanken dasselbe der Liebenswürdigkeit v. Prof. Ellinger-Königsberg.
2) In den Protokollen nicht aufgeführt.



zeitig entleerten Harn Stauber 0,026 g ergab, und dass nach Jaffé die in 24 Stunden im menschlichen Harne ausgeschiedene Menge zwischen 0,005 und 0,020 g schwankt.

Es sei erwähnt, dass wir natürlich einen Zusammenhang zwischen der Retention des Indikans und den klinischen Erscheinungen der Urämie anzunehmen nicht geneigt sind (wenn auch über die Giftigkeit desselben nichts bekannt ist und es immerhin nicht ausgeschlossen ist, dass es gewisse toxische Wirkungen entfaltet), sondern wir sehen in seinem Auftreten nur einen Indikator für Retention überhaupt, aromatischer Substanzen im besonderen.

Bei den Fällen P.-Nr. 2258 bis 2805 und 1869 bis Vavruska, welche sämtlich Nephritiden verschiedener Form im urämischen Stadium betreffen, war durchweg Indikan in wechselnder Menge vorhanden, bei einigen mehr, als im gleichzeitig entleerten Harn.

Bei P.-Nr. 2805 war die Reaktion zweifelhaft; in diesem Falle wurde das Serum erst nach längerer Aufbewahrung untersucht; wenn sich auch das indoxylschwefelsaure Salz bei Aufbewahrung des Serums im Eisschranke sehr lange Zeit gut hält, wäre es immerhin möglich, dass kleinere Mengen zerstört werden.

Bei P.-Nr. 1425 (C. H.), einem Kranken, der an chronischer Urämie zu Grunde ging, war Indikan nicht nachweisbar; es war dies eine jener chronisch verlaufenden Formen, wo allgemeine Unruhe, Verworrenheit in den Vordergrund traten, Muskelzuckungen, Krämpfe während des ganzen Verlaufes fehlten. Auch bei P.-Nr. 4348 (R.) fehlten die Krämpfe, wie auch bei P.-Nr. 3030 (H.), bei welchem Falle ausserdem bei der Autopsie schwere Arteriosklerose und Bronchopneumonie gefunden wurden. Hier wie bei P.-Nr. 4647, einer 72 jähr. Frau, die benommen eingeliefert wurde, weder Paresen, noch Spasmen oder Krämpfe zeigte, und welche an Arteriosklerose und allgemeiner Schwäche zu Grunde ging, erscheint es zweifelhaft, ob die Diagnose Urämie als gesichert gelten kann.

Einen Fall von beginnender Urämie haben wir in 4744 (C. H.), wo die Erscheinungen (leichte Benommenheit und Kopfschmerz) unter der Behandlung verschwanden, und der Patient nach längerer Zeit gebessert entlassen werden konnte. Im Serum war Indikan nicht nachzuweisen, doch ist hier sowie bei Fall 4647 nicht zu übersehen, dass auch der gleichzeitig entleerte Harn keine Spur von Indikan enthielt. Es ist wahrscheinlich, dass in diesen Fällen die Vorstufe desselben, das Indol im Darm nicht oder in nicht genügender Menge gebildet[1]) wurde oder nicht

1) Die Oxydation des Indols zu Indoxyl und die Paarung desselben mit Schwefelsäure findet nach Cl. Gautier und Ch. Hervieux in der Leber statt. Injiziert man einem Frosch 1 mg Indol subkutan, so erscheint bald Indoxylchromogen in dessen Harn, exstirpiert man aber vorher die Leber, so treten erst nach 36 Stunden ganz geringe Mengen von Indirubin im Harn auf. Es wäre nicht ausgeschlossen, dass es sich in den Fällen, wo indoxylsaures Salz anscheinend nicht gebildet wird, um eine durch die urämische Intoxikation bedingte Funktionsstörung der Leber handelt.



zur Resoption gelangte; es konnte daher auch nicht zur Retention kommen. Dieses Vorkommnis beeinträchtigt den Wert der Reaktion nicht, denn es sind immerhin seltene Fälle, wo das Indikan im Harn gänzlich vermisst wird, erweist aber die Notwendigkeit, stets gleichzeitig Harn und Serum zu prüfen.

Bei den Nephritiden ohne Urämie wurde kein Indikan gefunden. Von den Kontrollfällen sind alle negativ mit Ausnahme von Fall 2874 (M. M.), einer 28jähr. Frau, die im sterbenden Zustande eingeliefert wurde und an einer Pneumonie zugrunde ging. Die anatomische Untersuchung ergab eine schwere Degeneration der Niere. Ob dieser degenerative Prozess nicht in akute Nephritis mit beginnender Insuffizienz der Nierenausscheidung überging, kann, da mikroskopische Untersuchung und Harnbefund fehlen, nicht entschieden werden, erscheint uns aber als sehr wahrscheinlich.

Der diagnostische Wert des Auftretens von Indikan im Blut ist nicht zu unterschätzen. Ausgeprägte Fälle von Urämie geben zu diagnostischen Irrtümern wohl nicht leicht Veranlassung; eher die beginnenden Formen, ferner jene, wo Bewusstseinstörungen das Hauptsymptom sind; sie können mit mannigfachen Gehirnerkrankungen (Hämorrhagien, Erweichungen etc.) verwechselt werden, umsomehr, als Gehirnaffektionen selbst bei Nierengesunden eine schwankende, mitunter aber recht beträchtliche Eiweissausscheidung im Gefolge haben können. Der Nachweis von Indikan im Serum spricht mit Entschiedenheit für eine schwere Störung der Nierentätigkeit.

Auch in prognostischer Hinsicht kann die Reaktion vielleicht einen Fingerzeig geben. Von 24 Fällen, wo Indikan nachgewiesen wurde, kamen 23 innerhalb kurzer Zeit zum Exitus, ein Fall wurde vorübergehend gebessert, starb aber ebenfalls nach einigen Wochen. Doch bedarf es gewiss zu einer sicheren Beurteilung dieser Verhältnisse noch weiterer Untersuchungen und eines grösseren Materiales.

Die Geruchsprobe wurde bei allen Fällen von Urämie angestellt und in allen innerhalb der angegebenen Zeit von 1 Minute positiv gefunden, auch bei denjenigen Fällen, bei welchen sich Indikan nicht nachweisen liess. Sie wurde in den Normalfällen und bei einer Reihe von Kontrollfällen vermisst. Sie ist also jedenfalls auch als ein sehr wertvolles Zeichen bestehender Harnstauung zu betrachten.

Die bei Erwärmung der Sera mit H_2SO_4 entstehende rote oder blauviolette Färbung wurde nur bei Urämien gefunden; sie tritt in sehr verschiedener Intensität und nicht bei allen Fällen auf.

Zur Beurteilung der Millonschen Reaktion und der Bromwasserfällung an den (in der oben angegebenen Weise vorbehandelten) Seris war es notwendig, festzustellen, wie sich das indoxylschwefelsaure und auch phenylschwefelsaure Salz zu diesen Reagentien verhalten, da wir in der Literatur keine Angabe darüber finden konnten. Es zeigte sich,



dass eine Lösung von 9 mg indoxylschwefelsaurem Salz in 40 ccm Wasser eine schon in der Kälte auftretende ganz lichtrosa Färbung gab, während mit Bromwasser selbst in einer Konzentration von 9 mg : 5 ccm Wasser kein Niederschlag auftrat. Phenylschwefelsaures Kalium gab selbst in einer Lösung von 0,3 g in 50 ccm Wasser mit Bromwasser auch bei längerem Stehen keine Trübung, mit Millonschem Reagens in der Kälte keine Verfärbung oder Trübung, erst beim Erwärmen im Wasserbade nach 1 Minute starke kirschrote Färbung (Spaltung infolge der Säurewirkung).

Da sich nun bei einer vergleichenden Bestimmung einer Reihe von urämischen Sera zeigte, dass bei diesen die (schon in der Kälte) auftretende Rotfärbung mit Millonschem Reagens viel intensiver war, als der gleichzeitig bestimmten Indikan-Konzentration dieser Sera entsprach, und mit Bromwasser mehr weniger intensive Fällungen auftraten, war als sicher anzunehmen, dass in den Urämiesera neben Indikan noch andere aromatische Substanzen anzutreffen sind.

Bei der Bestimmung der N-Zahlen wurde versucht, durch fraktionierte Fällung der eiweissfreien Filtrate durch Gerbsäure und Phosphorwolframsäure einen weiteren Einblick in die Natur der retinierten N-haltigen Substanzen und deren gegenseitiges Verhältnis zu erlangen. Es ist dies nur ein Versuch, weil die Untersuchungen über die auf solche Weise getrennten Körper noch nicht abgeschlossen sind. Der Gerbsäure-Niederschlag enthält neben Albumosen Peptone und einzelne Peptide, der Phosphorwolframsäure-Niederschlag vorwiegend Basen und einige Aminosäuren, das Phosphorwolframsäure-Filtrat besteht hauptsächlich aus Harnstoff und vielleicht einem geringen Teile Aminosäuren. Bei der geringen Menge der letzteren können diese zunächst vernachlässigt werden und der Phosphorwolframsäure-Filtrat-N mit Harnstoff-N identifiziert werden.

Gesonderte Harnstoffbestimmungen, sei es durch eigene Methoden oder durch Fraktionierung des Filtrat-N, liegen bisher nur verhältnismässig wenige vor. Die Mehrzahl der Autoren begnügte sich mit der Bestimmung des eiweissfreien N, der ja allerdings zum grossen Teil durch Harnstoff gebildet wird, und setzen diese Zahl der Harnstoffzahl gleich. Nach unseren Normalfällen, die in dieser Richtung sehr gut mit mehreren Bestimmungen anderer Autoren (vgl. Strauss) übereinstimmen, besteht etwa die Hälfte des Filtrat-N aus Harnstoff-N. Aber nicht nur bei den Urämien, wo der Harnstoff bis zu 90 pCt. des Filtrat-N ansteigen kann, sondern auch bei anderen Erkrankungen kommen solche Abweichungen vor, dass eine gesonderte Bestimmung des Harnstoff-N wohl geboten erscheint.

Als Normalzahlen fanden wir bei zwei Gesunden 0,035 pCt. Filtrat-N; fast gleiche Werte (Schwankungen zwischen 0,021 und 0,035 g) fand Strauss bei 6 Fällen, welche Nierengesunde betrafen, ähnliche Zahlen eine Reihe anderer Untersucher. Ein Blick auf die Uebersichts-Tabelle,

in welcher die Kontrollfälle zusammengestellt sind, zeigt sofort, dass diese Werte in den allermeisten Fällen bedeutend überschritten werden. Unter 31 Fällen, wo die Werte für den Harnstoff-N ermittelt wurden, zeigen nur 11 Werte zwischen 0,010 und 0,022 g, die übrigen mehr oder minder beträchtliche Erhöhungen.

In den Eällen P.-Nr. 2837 bis 2874, welche Pneumonien betreffen, zeigen sich bedeutende Steigerungen der Harnstoff-N-Zahlen in 2 Fällen. Der eine (P.-No. 2874) war jene Patientin, bei welcher im Serum deutlich Indikan nachweisbar war, und wo schon oben betont wurde, dass mit grosser Wahrscheinlichkeit eine schwere Nierenveränderung mit beginnender Insuffizienz vorlag; bei Fall P.-No. 2465, einer schweren mit Ikterus einhergehenden Pneumonie machte die klinische Beobachtung ebenfalls eine Nierenschädigung wahrscheinlich, die Obduktion ergab eine schwere degenerative Veränderung. Ein ähnliches Verhalten zeigt auch Fall P.-No. 2676, ein ebenfalls mit Ikterus, multiplen Gelenkschwellungen und Perikarditis einhergehender septischer Prozess, bei welchem im Serum eine beträchtliche Erhöhung des Filtrat-N nachzuweisen war.

Unter den Herzfehlern zeichnet sich P.-No. 5215 durch eine auffallende Höhe des Phosphorwolframsäurefiltrat-N aus, sodass hier von einer wahren Retention gesprochen werden kann. Auch hier legten die klinischen Erscheinungen das Bestehen einer Nierenaffektion nahe. Im Harn war Eiweiss vorhanden und das spezifische Gewicht desselben blieb trotz bestehender Stauung und geringer Diurese andauernd ein auffallend niedriges, sodass hier an die Kombination von Herzfehler und Nephritis gedacht werden musste. In geringerem Grade ist die Erhöhung der beiden N-Fraktionen auch in Fall P.-No. 88 vorhanden. Auch hier zeigte der Harn ein ganz ähnliches Verhalten, auch hier machten klinische Gründe das Bestehen einer Nierenentzündung wahrscheinlich. Da diese beiden Fälle nicht zur Obduktion kamen, kann eine Entscheidung nicht getroffen werden.

Grenzfälle — Erhöhungen der Zahlen für Filtrat-N bis zu 0,070 g und für Harnstoff-N bis zu 0,050 g stellen die Fälle P.-No. 3220 ein Herzfehler mit Nierenstauung, 3035 und 3264 zwei Enzephalomalazien, 4842 eine Gehirnblutung, 1891 eine Leberzirrhose dar; eine deutliche Retention bietet 4482, ebenfalls eine Zirrhose, wo bei der Obduktion keine makroskopische Nierenveränderung gefunden wurde.

Nach unseren Befunden ergibt sich also, dass bei verschiedenen Erkrankungen mässige Erhöhungen des Filtrat-N und Harnstoff-N (bis 0,070 bzw. 0,050 g) häufig vorkommen, beträchtliche, darüber hinaus wurden bei 5 Fällen von 33 gefunden, bei 5 von diesen war das gleichzeitige Bestehen einer Nierenveränderung entweder zu konstatieren oder mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

H. Strauss, der ebenfalls das Blut bei verschiedenen Erkrankungen (Leberkrankheiten, Herzfehlern, fieberhaften Fällen usw.) ohne klinisch erkennbare primäre Nierenerkrankung untersucht hat, kommt zu ganz



ähnlichen Ergebnissen. Bei Lebererkrankungen und Herzkrankheiten betrug der Durchschnittswert für den Filtrat-N etwa 0,050 g, der Maximalwert 0,070 bis 0,080 g. Bei Fiebernden waren sowohl Durchschnittswert (0,061 g) als auch Maximalwert (0,091 g) höher; auch Strauss ist geneigt, diese höheren Werte als von Nierenstörungen beeinflusste anzusehen, und weist darauf hin, dass bei Fiebernden zuweilen schwere parenchymatöse Nephritiden gefunden werden, selbst wenn intra vitam Albuminurie fehlt.

Einen besonders hohen Wert fand Strauss bei einem Fall von Koma bei Leberkarzinom. In der umfassenden Zusammenstellung von Ascoli finden sich Werte von über 0,070 g Filtrat-N bei einem Falle geheilter Bronchopneumonie, 5 mal bei Koma bei Leberzirrhose, einmal bei Leberzirrhose ohne Koma, einmal bei Leberkrebs, einmal bei Phosphorvergiftung, einmal bei Pneumonie, einmal bei Leukämie.

Was die Nephritiden ohne Urämie anlangt, so standen uns infolge der Eigenartigkeit des klinischen Materials wohl nur eine verhältnismässig geringe Anzahl (5 Fälle) zur Verfügung. Von diesen zeigen zwei Fälle (2071 und 2138) deutliche N-Retention, die Fälle 1314 und 2240 sind Grenzfälle, F. B. (5010) zeigt annähernd normale Zahlen.

Nach Strauss besteht im Verhalten des Filtrat-N ein durchgreifender Unterschied zwischen den parenchymatösen und interstitiellen Nephritiden. Unter 10 Fällen chronisch-parenchymatöser Formen fand er nur bei zwei Fällen eine Erhöhung des Filtrat-N über 0,050 g, unter 29 chronisch-interstitiellen bei allen. Der Durchschnittswert für den Filtrat-N beträgt nach ihm bei interstitiellen Formen mehr als das Doppelte der parenchymatösen.

v. Noorden zieht diesen Unterschied in Zweifel; er weist darauf hin, dass bei parenchymatöser Nephritis gewöhnlich Oedeme und Hydroämie bestehen, das wasserreiche Blut relativ weniger feste Bestandteile enthält, dass ferner die N-Bilanzen für N-Retention sprechen. Auch bei unseren Fällen ist dieser Unterschied nicht so ausgesprochen. Allerdings zeigt P.-No. 2071 (chronische interstitielle Nephritis) fast viermal höhere Zahlen für Filtrat-N und Harnstoff-N als Fall 2138 (parenchymatöse Form), allein dieser Kranke hatte beträchtliche Oedeme und zeigt wieder höhere Zahlen als No. 2240, eine interstitielle Nephritis.

Die Urämien zeigen im allgemeinen ungemein viel höhere Werte für Filtrat-N und Harnstoff-N als die Kontrollfälle und Nephritiden ohne Urämie. Einzelne der angeführten Zahlen gehören zu den höchsten in der Literatur bekannten. 17 unter den angeführten 27 Fällen zeigen Harnstoff-N-Zahlen über 0,090 g; ähnlich hoch sind die Zahlen für den Filtrat-N. Geringe Erhöhung der Harnstofffraktion zeigen die Fälle 3202 mit 0,059 g, 4234 mit 0,059 g, 2797 mit 0,052 g und 4647 mit 0,049 g. Fehlende N-Retention ist bei 2505 mit 0,057 g Filtrat-N, 4354 und 2805 (normale Zahlen), sowie bei 4348 zu finden.

Strauss findet auch bei den Fällen mit Urämie den Unterschied zwischen interstitiellen und parenchymatösen Formen. Unter 19 inter-



stitiellen beträgt nur in dreien der Filtrat-N weniger als 0,090 g, unter vier parenchymatösen erreicht derselbe nur bei einem Falle 0,090 g. Auch hier konnten wir dieses Verhalten bei unseren Fällen nicht bestätigt finden. Sowohl unter den interstitiellen als parenchymatösen Formen sind solche mit ausgesprochener und geringerer oder fehlender Retention.

Ascoli hat aus der gesamten Literatur 99 verwendbare Fälle zusammengestellt. Unter 57 Fällen von Nephritis ohne Urämie beträgt in 17 Fällen der Filtrat-N über, in 42 unter 0,090 g. Umgekehrt zeigen von 40 Urämien 30 Filtrat-N Zahlen von 0,090 oder darüber, ein deutlicher Hinweis auf die überwiegende Häufigkeit der N-Retention bei Urämie.

Das Verhältnis des Harnstoff-N zum Filtrat-N zeigt zwar, wie die Durchsicht der Uebersichtstabelle ergibt, sowohl bei den Urämien als bei den Kontrollfällen grosse Schwankungen; im allgemeinen ist aber bei den Urämien doch ein grösserer Teil des Filtrat-N aus Harnstoff-N gebildet, auch wenn man die auf Nierenkomplikationen verdächtigen Fälle unter die Kontrollfälle subsummiert. Eine durchschnittliche Berechnung ergibt für die Kontrollfälle 50 pCt., für die Urämien etwa 62 pCt.

Widal und Ronchèse fanden dieses Verhältnis schon normalerweise höher, 77 bis 79 pCt.; nach ihnen bleibt es bei Brightikern ohne N-Retention normal, bei solchen mit Retention erhöht es sich.

Die Zahlen für Gerbsäure-Niederschlag-N und Phosphorwolframsäure-Niederschlag-N sind ebenfalls in der Uebersichtstabelle zusammengestellt. Die Gerbsäure-Niederschläge der Urämien zeigen relativ hohe Zahlen, doch wird aus den oben angegebenen Gründen und wegen des sehr wechselnden Verhaltens Abstand genommen, aus diesen Zahlen Schlüsse zu ziehen.

Als Grenzwerte der Gefrierpunktserniedrigung des normalen Blutserums wird $\delta = -0{,}56$ bis $\delta = -0{,}59$ angesehen. Unter 8 Pneumonien zeigen 4 Fälle normale Zahlen, 4 Fälle beträchtliche Erhöhungen, bis zu $\delta = -0{,}66$. Von Interesse ist es, dass diese höheren Werte jene Fälle betreffen, wo das klinische Bild eine Mitbeteiligung der Nieren wahrscheinlich machte, die Zahlen des Filtrat-N und Harnstoff-N eine Retention anzeigen.

Von den fieberhaften septischen Erkrankungen zeigen 2 Fälle normale Zahlen, ein Fall bewegt sich an der oberen Grenze des Normalen ($\delta = -0{,}60$), ein Fall zeigt eine beträchtliche Erhöhung ($\delta = -0{,}66$). Auch dieser Fall zeigt eine beträchtliche Erhöhung des Filtrat-N.

Unter den Herzfehlern und Fällen von Lungenemphysem zeigt nur ein Fall normale Zahlen, alle übrigen Erhöhungen; die bedeutendste ($\delta = -0{,}66$) auch hier ein Fall, bei dem die Kombination mit Nephritis aus den oben angeführten Gründen wahrscheinlich war.

Unter 9 Fällen von Hirnerkrankungen zeigen 7 normale Zahlen, 2 Erhöhungen bis $\delta = -0{,}64$. Von 4 Lebererkrankungen hat nur 1 Fall normale Zahlen.

Bei den Nephritiden ohne Urämie finden sich normale Werte, nur 1 Fall bewegt sich an der oberen Grenze ($\delta = -0{,}60$).



Die Urämien zeigen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beträchtliche Erhöhungen von δ bis zu den höchsten bekannten Werten. In 4 Fällen ist die Erhöhung gering ($\delta = -0{,}62$), in 2 Fällen ($\delta = -0{,}59$) an der oberen, in 1 Falle ($\delta = -0{,}56$) an der unteren Grenze der Normalwerte.

Diese Befunde stehen in Uebereinstimmung mit den in der Literatur bekannten Tatsachen. Es ist die Erhöhung der molekularen Konzentration des Blutes bei Urämie zwar ein gewöhnliches Vorkommnis, aber von einer Reihe von Beobachtern sind Fälle bekannt, wo Urämie, und selbst tödliche, eintrat, ohne Veränderung der molekularen Konzentration. Von Strauss wird auch auf das Fehlen des Parallelismus zwischen der Höhe der molekularen Konzentration und der Intensität der klinischen Erscheinungen, zwischen der Grösse des Retentions-N und der Gefrierpunktserniedrigung aufmerksam gemacht. Bei Kindern fand dagegen G. B. Allaria nur dann eine Steigerung der molekularen Konzentration, wenn urämische Symptome bestanden.

Mit der Frage nach der Bedeutung der Retention für das Auftreten der Urämie muss sich jeder Versuch einer pathogenetischen Erklärung derselben auseinandersetzen. Durch kritische Sichtung des ganzen vorliegenden Materials, wie sie namentlich Ascoti durchgeführt hat, versuchte man den Beweis zu erbringen, dass keine einzige der Substanzen, auf die sich bisher die Aufmerksamkeit richtete, regelmässig bei der Urämie zurückgehalten wurde, und weiter, dass es eine gewisse Zahl von Fällen gebe, wo Retention überhaupt nicht nachweisbar sei. Da sich ferner bei Erkrankungen der Niere oder anderen Erkrankungen Retention, besonders im Gebiet der N-haltigen Substanzen, nachweisen liess, ohne dass Zeichen von Urämie bestanden, schien der Beweis geschlossen, dass die Retention in keinem ursächlichen Zusammenhange mit der Urämie stehen könne.

Erweitert man jedoch, wie wir dies zu tun versuchten, den Kreis der zu untersuchenden Substanzen, indem man durch den Nachweis von Indikan, die Geruchsprobe usw. auch nach aromatischen Substanzen fahndet, begnügt man sich ferner nicht mit dem isolierten Aufsuchen einer Substanz, deren Vermehrung als für die Retention charakteristisch supponiert wird, sondern sucht in jedem Falle durch gleichzeitige, möglichst vollständige Bestimmungen aus verschiedenen Gruppen eine Reihe von Indikatoren für Retention zu gewinnen, so erhält man sofort ein anderes Bild. Ganz abgesehen davon, dass wir durch den Nachweis des Indikans eine, zwar nicht bei allen Fällen auftretende, aber für die Urämie allein charakteristische Retention gefunden zu haben glauben, würden wir bei unseren 27 (vollständig) untersuchten Fällen von Urämie bei einseitiger Berücksichtigung der molekularen Konzentration 7 Fälle, bei alleiniger Bestimmung des Filtrat-N (resp. Harnstoff-N) 4 bis 8 Fälle, bei ausschliesslicher Aufsuchung aromatischer Körper 5 Fälle mangelnder Retention gefunden haben; sie verringern sich bei gleichzeitiger Bestimmung aus 2 Gruppen, sie verschwinden bei gleichzeitiger Bestimmung



aus allen Gruppen bis auf einen (4647), der, wie früher besprochen, diagnostisch nicht einwandsfrei erscheint. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass bei noch weiter ausgedehnter und vervollkommneter Untersuchungstechnik die Zahl jener Fälle, bei welcher scheinbar keine Retention besteht, sich immer mehr einengen und verschwinden müsste, und das Postulat Ascolis erfüllt werden könnte, bei jedem Falle von Urämie Retention auf irgend einem Gebiete nachzuweisen.

Es ist klar, dass wir mit dem Nachweise der Koinzidenz von Retention und Urämie dem eigentlichen Ziele der Urämieforschung, dem Nachweise des oder der die Erscheinungen auslösenden Gifte, keinen Schritt näher gekommen sind, denn weder wir noch wohl sonst irgend ein Autor ist geneigt, unter den bisher bekannten retinierten Substanzen das fragliche Gift zu suchen; sie dienen als Indikatoren der Retention überhaupt, und damit der Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit der Retention bisher unbekannter giftiger Substanzen.

Die von den Gegnern der Retentionstheorie immer wieder ins Feld geführte Tatsache, dass Retention auf verschiedenen Gebieten auch bei anderen Erkrankungen, ferner bei Nephritiden ohne Urämie nachgewiesen werden kann, spricht nicht gegen den ursächlichen Zusammenhang der beiden. Es kann bereits Retention bestehen, die giftige Substanz also im Körper kreisen, aber ihre Menge ist noch zu gering oder die Resistenz des Zentralnervensystems zu gross, so dass es vorläufig nicht zu Giftwirkungen kommt.

Die ungemeine Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder der Urämie — man vergleiche nur die akut einsetzenden, oft innerhalb weniger Stunden zum Tode führenden Formen mit den chronischen, sich über viele Monate erstreckenden — die ebenso grosse der anatomischen und histologischen Befunde, legen die Möglichkeit sehr nahe, dass auch funktionell in der Ausscheidungskraft beträchtliche Verschiedenheiten bestehen. Nicht in jedem Falle mögen es die gleichen giftigen Körper sein, deren Einwirken schliesslich der Ausbruch der Urämie zuzuschreiben ist; so ist es vielleicht auch zu erklären, dass sowohl die Retentionsgrösse für die einzelnen Substanzen eine so verschiedene ist, als auch, dass es bei vielen Fällen in ganzen Gruppen der Körper überhaupt nicht zur Retention kommt. Weiteren Untersuchungen muss es vorbehalten bleiben, diese Punkte weiter zu verfolgen und vielleicht den Zusammenhang zwischen der besonderen anatomischen Form, der eigenartigen Ausscheidungskraft und dem charakteristischen klinischen Bilde herzustellen. Von den Gegnern der Retentionstheorie, besonders von Ascoli, wird auch das klinische Bild der einfachen Harnsperre dem der nephritischen Urämie gegenübergestellt und gegen den Zusammenhang von Retention und Urämie geltend gemacht. Es sind darunter jene Fälle gemeint, wo es bei gesunden Nieren durch ein mechanisches Hindernis (Nephrolithiasis mit Ureterenverschluss oder Kompression der Ureteren durch einen Tumor) zu einem vollständigen Versiegen der Harnsekretion kommt. Es



ist eine Reihe gut beobachteter Fälle vorhanden (vgl. die Zusammenstellung von Ascoli), wo die Kranken 8 Tage und länger anurisch waren, ohne dass urämische Symptome auftraten. Der Exitus erfolgt unter zunehmender Hinfälligkeit ohne auffallende Erscheinungen. Abgesehen davon, dass es bei einer Reihe von Kranken doch zu urämischen Erscheinungen kam, glauben wir nicht, dass man derartige Fälle, wo ein vorher vollkommen gesunder Organismus betroffen wird, mit den Nierenkranken vergleichen darf, wo Harnstauung meist längere Zeit besteht, der Organismus allmählich mit dem Gifte beladen wird, oder wo, wie zum Beispiel bei den Nephritiden nach Scharlach die vorausgehende allgemeine Erkrankung den ganzen Organismus schwer geschädigt und seine Widerstandskraft oder die Aufnahmefähigkeit der Gewebe für giftige Stoffwechselprodukte herabgesetzt hat.

Auch das Ausbleiben der urämischen Erscheinungen bei den nach Sublimatvergiftungen auftretenden Nephritiden mit Anurie wird herangezogen. Solche Fälle wurden von Licci, v. Noorden, Umber u. a. beschrieben. Demgegenüber möchten wir auf den von uns beobachteten Fall verweisen (Vavruska), wo es zu deutlichen urämischen Erscheinungen kam. Die Untersuchung des Blutes zeigte den typischen Befund mit beträchtlicher N- und Indikanretention. Es handelt sich hier wahrscheinlich um individuelle Verschiedenheiten oder darum, dass die übrigen schweren Folgeerscheinungen der Vergiftung, die Degeneration des Herzmuskels und der geschwürige Darmprozess den Tod herbeiführen, bevor es zu ausgesprochener Urämie kommt.

In jüngster Zeit wurde von verschiedenen Seiten die Vermutung ausgesprochen, dass die retinierten Körper, darunter auch die fraglichen Giftstoffe, vom Blute an die Gewebe abgegeben werden, dort ihre Wirkung äussern können, ohne dass im Blute eine auffallende Retention nachweisbar wäre. In dankenswerter Weise hat es Soetbeer unternommen, zunächst beim Hunde parallele Bestimmungen des abiureten N im Blute und verschiedenen Organen vorzunehmen. Es zeigte sich, dass durch einfache Fleischfütterung der abiurete N im Blute um 132 pCt., in der Leber um 41 pCt., im Gehirn und im Muskel nur minimal (um 5 pCt.) ansteigt. Beim nephrektomierten Hunde steigt der N im Blute um 873 pCt., in der Leber um 144 pCt., im Gehirn um ca. 40 pCt. Dies würde dafür sprechen, dass die stärkste Anhäufung retinierter N-Substanzen im Blute zu finden ist, und nach Soetbeer wäre zunächst in diesem nach dem unbekannten Gifte der Urämie zu suchen. Die bisherigen gleichzeitigen N- und Gefrierpunktsbestimmungen des Blutes und der Transsudate hatten das Ergebnis, dass die Werte in beiden annähernd gleiche waren. Ein Befund, den wir in jüngster Zeit zu erheben Gelegenheit hatten, erregt in dieser Beziehung Bedenken. Bei einer (zur Autopsie gelangten) Urämie (dieser Fall ist in dieser Mitteilung sonst nicht berücksichtigt) wurde eine gleichzeitige quantitative Schätzung des Indikangehaltes

des Blutes und der Aszitesflüssigkeit vorgenommen. Diese ergab bei der letzteren einen ungefähr doppelt so hohen Wert. Jedenfalls ist die Frage des Ueberwiegens der Retention im Blute oder den Organen nur durch gleichzeitige Bestimmungen auf breitester Basis bei Urämien und anderen Erkrankungen zu lösen; auch wir sind zurzeit mit solchen Untersuchungen beschäftigt.

Im folgenden seien die Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammengefasst:

1. Indikan, welches im normalen Serum und bei den verschiedensten Erkrankungen regelmässig vermisst wird, ist in der überwiegenden Mehrzahl urämischer Sera in grösserer oder geringerer Menge nachweisbar (Indikanämie). Sein Auftreten ist charakteristisch für die Urämie; sein Nachweis hat neben der theoretischen Bedeutung diagnostische und prognostische Wichtigkeit. Die Anwesenheit desselben im Serum spricht für eine Nierenaffektion im Stadium der Urämie.

2. Durch die Geruchsprobe, die Millonsche Reaktion und die Fällung mit Bromwasser ist die Anwesenheit anderer aromatischer Substanzen im urämischen Serum sehr wahrscheinlich gemacht.

3. In der überwiegenden Mehrzahl der Urämien ist Erhöhung der molekularen Konzentration und N-Retention zu finden.

4. Wenn die Untersuchung eine genügend umfassende ist, lässt sich in jedem Fall von Urämie eine Retention von Harnbestandteilen nachweisen. Dieselbe betrifft nicht immer dieselben Körper, am häufigsten ist sie jedoch eine allgemeine.

5. Die Urämie ist als eine Vergiftung zu betrachten, hervorgerufen durch Retention von Harnbestandteilen oder ungenügende Ausscheidung von Stoffwechselprodukten. Ob es in jedem Fall dieselben Körper sind, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Das wechselnde klinische Bild, die in jedem einzelnen Fall wechselnde Ausscheidungskraft der kranken Niere für verschiedene Körper lassen eher darauf schliessen, dass es verschiedene Körper oder Gruppen solcher seien.

Literatur.

Eingehende Darstellungen der Urämie finden sich u. a. in: Landois, Die Urämie. 1890. — Senator, Die Erkrankungen der Nieren. Nothnagels Handbuch d. spez. Path. u. Therapie. — Freitag, Vorträge über die Nierenkrankheiten. 1898. — H. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen. 1902. — Ascoli, Vorlesungen über Urämie. 1903. — v. Noorden, Die Krankheiten der Nieren (im Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels). 1906. —

Traube, Owen Rees, Rilliet, zitiert nach Ascoli. — Cohnheim und Lichtheim, Virchows Archiv. Bd. 69. — Bartels, Krankheiten des Harnapparates. Ziemssens Handbuch. 1875. — Rosenstein, Pathologie der Nierenkrankheiten. 1894. — Leichtenstern, Deutsche med. Wochenschr. 1882. S. 247. —



Senator, l. c. — Forlanini und Riva-Rocci, zitiert nach Ascoli. — Schottin, Rommelaire, Voit, zitiert nach Ascoli. — Lindemann, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 65. — Couvée, Diese Zeitschr. Bd. 54. S. 311. — van Maanen, Dissert. Utrecht 1905. Zit. nach Malys Jahresber. f. Tierchem. Bd. 36. S. 381. — Talma, 23. Kongress für innere Medizin. 1906. S. 324ff. Diskussion. — Gabbi, Arch. ital. di chir. med. 36. 37. — Strauss, l. c. — Koranyi, A. Landau, vgl. v. Noorden, l. c. S. 1034. — Wilson, Bostock, Christison, zitiert nach Freitag. — Frerichs, Die Brightsche Nierenkrankheit. 1851. — Treitz, Prager Vierteljahrsschr. 1899. — Kühne und Strauch, zitiert nach Freitag. — Rosenstein, l. c. — Winterberg, Wiener klin. Wochenschr. 1897. S. 330. — Salaskin, Ztschr. f. phys. Chemie. Bd. 25. S. 449. — Strauss, l. c. — Rumpf, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 22. 250ff. — Widal und Rouchèse, Comptes rend. soc. biolog. 60. 245—248. Malys Jahresber. f. Tierchem. 36. 790. — Piccinini, Bullet. delle scienzé med. di Bologna. Anno 76. S. 225ff. Malys Jahresber. f. Tierchem. 35. 209. — v. Noorden, l. c. — Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 41. — v. Noorden und Ritter, Diese Zeitschr. Bd. 19. S. 197. Suppl. 1891. — Tiedemann und Keller, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 95. H. 5 und 6. — Soetbeer, Ges. in Giessen 23. 6. 1908. Deutsche med. Wochenschr. 1900. S. 1574. — Umber, Verh. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906. Diskussion. Charité-Annal. 1903. — F. Müller, Naturforsch.-Vers. 1906. — Brugsch, vgl. Umber. — Soetbeer, Verh. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906. Diskussion. — Derselbe, Verh. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909. — Schottin, Oppler, Hoppe-Seyler, l. c. — Jaccoud, Leç. de chir. méd. 1867. — Landois, l. c. — v. Jaksch, Zentralbl. f. inn. Med. 1896. — Derselbe, Diese Zeitschr. Bd. 13. — v. Limbeck, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 30. — Gottheiner, Diese Zeitschr. Bd. 33. — Orlowski, Zentralblatt für Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh. III. Nr. 5. — Bruner, Zentralbl. f. inn. Med. 1898. — Winterberg, l. c. — Feltz und Ritter, Voit, Ataschewsky, zitiert nach Ascoli. — Horbaczewski, Wien. med. Jahrb. 1883. — Herter, Montreal med. Journ. 1898. Malys Jahresber. f. Tierchem. Bd. 28. S. 713. — Bohne, Fortschr. d. Med. 1894 und Dissert. Berlin 1897. — Hofmann, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 61. 613ff. — Gluzinski, Gazeta lekarska. 43. Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 21. S. 457. — Parisot, Compt. rend. soc. biol. T. 64. Malys Jaresber. f. Tierchem. Bd. 38. p. 1145. — Marie, Sem. médic. 1903. — Rumpf, Verh. d. 22. Kongr. f. inn. Med. S. 250—259. — Ceconi, Rivista critica clin. med. Bd. 7. No. 42/43. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 10. — Fleischer, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 29. S. 129. — Bickel, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 28. — Bouchard, Leçons sur les autointoxicat. 1887. — Herter, l. c. — Couvée, l. c. — Brown-Séquard, Arch. de phys. 1893. — Meyer, Arch. de phys. 1893 und 1894. — Tigerstedt und Bergmann, Skand. Arch. f. Phys. 1897. — Riva-Rocci, Gazzeta med. 1898. — Forlanini, l. c. — Heyde und Sauerbruch, 38. Versamml. d. deutschen Ges. f. Chir. 1909. — Albarran et Bernard, Arch. gén. de méd. 1903. — Anzilotti, Clinica moderna. 9. No. 12. — Pearce, Univ. Penn. Med. bull. Vol. 16. p. 217. 1903. — Pearce und Sawyer, Journ. of med. research. Vol. 19. p. 269. — Herter, l. c. — Meyer, Arch. de phys. 1893. — Teissier und Frenkel. — J. Renaut, Comptes rendus soc. biol. T. 91. — Capitan, Ibid. T. 56. p. 26. — Formanek u. Eiselt, vgl. Malys Jahresb. f. Tierchem. Bd. 37. S. 748. — Arquembourg, vgl. ebendaselbst. Bd. 37. S. 842. — Casper und Engel, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 4. — Salkowski, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1909. — Jaffé, Pflügers Archiv. Bd. 3. — Gautier und Hervieux, Compt. rend. soc. biol. T. 62. p. 201. — Widal und Rouchèse, l. c. — Allaria, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 63. S. 74. — Licci, Gazz. osped. 1902. — Umber, l. c. — Soetbeer, Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909.



XIX.

Die Atonie der Speiseröhre.

(Erwiderung auf die Bemerkung von Prof. Th. Rosenheim in dieser Zeitschrift, 71. Bd., H. 5 u. 6.)

Von

G. Holzknecht und **D. Olbert.**

Der verdienstvolle Autor bemerkt zu unserer den obigen Titel führenden Arbeit, dass das Krankheitsbild der Atonia oesophagi nicht neu sei, wie dies bei der Lektüre dieses Aufsatzes dem Fernstehenden scheinen mag. Demgegenüber heisst es hierüber in unserer Arbeit: „. . . . die in der Literatur nur spärlich behandelte Oesophagusatonie." Wir haben nämlich in zusammenfassenden Arbeiten spärliche Erwähnung einzelner Fälle und diesbezüglicher Vermutungen aufgefunden. Die Arbeiten Rosenheims „Beiträge zur Oesophagoskopie" und „Ueber Spasmus und Atonie der Speiseröhre" in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1899 sind uns tatsächlich entgangen, so dass wir die obige Literaturangabe nicht speziell belegen konnten. Was wir zeigen wollten und was von Rosenheim auch anerkannt wird, ist, im Gegensatz zu den spärlichen Fällen in der bisherigen Literatur, die enorme Häufigkeit und die durch die Radiologie veränderte und ausserordentlich erleichterte Diagnostizierbarkeit der Affektion. Die Veränderung, welche die radiologische Untersuchung bei der Feststellung der Krankheit gebracht hat, erhellt erstens aus der Gegenüberstellung der Methoden, der für Arzt und Patienten leichten und bedenkenlosen Radioskopie und der Oesophagoskopie, zweitens dass die Röntgenuntersuchung ein positives Symptom: einen in charakteristischer Weise gestörten Schluckmechanismus aufdeckt, während alle bisherigen Methoden (die Oesophagoskopie nur sicherer als die Sondierung) nichts anderes leisten, als Feststellung eines negativen Befundes, d m gegenüber das oft reiche Symptomenbild auffallend ist, und so die Vermutung einer atonischen Veränderung mangels anderer Möglichkeiten bloss nahelegen. Denn diesen bloss exkludierenden Wert haben alle bisher bekannten Symptome der Oesophagusatonie, wenn man überhaupt den negativen Befund ein Symptom nennen kann, gehabt: Die subjektiven Erscheinungen hat sie gemeinsam mit vielen der übrigen Passagestörungen, ebenso das fehlende zweite



Schluckgeräusch, der negative Sonden- und negative ösophagoskopische Befund leiden an dem Mangel jedes negativen Befundes, wie ja die Diagnose per exclusionem überhaupt daran, dass ihre Verwertung die Kenntnis aller existierenden Affektionen voraussetzt. Darin liegt eben die Bedeutung des positiven charakteristischen Symptoms. Es bleibt also von positiven Symptomen in der Schilderung Rosenheims bloss „ein gewisser Grad vermehrter Exkursionsfähigkeit bei Verwendung des harten Tubus". Nichtsdestoweniger bleibt Rosenheim die Priorität der Aufstellung des Krankheitsbildes gewahrt, während es andererseits nicht zweifelhaft ist, dass die Nachweisbarkeit in jedem Falle, der Nachweis der grossen Häufigkeit und des Vorkommens auch ohne subjektive Erscheinungen, sowie des Umstandes, dass die subjektiven Erscheinungen nur einem neurotisch-hyperästhetischen Ueberbau entsprechen, mindestens das sind, was Rosenheim eine wertvolle Ergänzung unserer mit anderen Methoden erkannten Symptome durch radiologische Befunde bestimmter Art nennt. Müssen wir angesichts der erwähnten Umstände und des weiteren, dass in den zwölf der Rosenheimschen Publikation folgenden Jahren nur einige weitere Fälle der so häufigen Affektion bekannt geworden sind, während wir sie nun wöchentlich zu sehen bekommen, nicht dabei bleiben, dass die Diagnose mit Sicherheit nur durch die Röntgeninspektion zu stellen ist? Und muss Rosenheim das wirklich eine „einseitige Ueberschätzung eines diagnostischen Hilfsmittels" nennen, und die Ablehnung eines solchen einen „herzerfrischenden Protest"?

XX.

Referate.

Prof. **Aug. Hoffmann,** Funktionelle Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefässe. Wiesbaden, Bergmann, 1911.

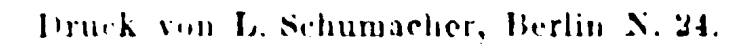
Der Gedanke, die Erkrankungen des Herzens und der Gefässe vom anatomischen Standpunkte einmal völlig loszulösen und allein vom physiologischen Gesichtspunkte abzuhandeln, ist in diesem Buche mit grossem Geschick durchgeführt. Nach zwei Kapiteln, in denen Krankenexamen, Inspektion, Lage, Grösse und Form des Herzens besprochen werden, folgen die Abschnitte über die Tätigkeit und die Arbeitsleistung des Herzens, in denen namentlich die graphischen Methoden ausführlich und sehr verständlich abgehandelt und kritisch gewürdigt werden. Dann folgt die spezielle Diagnostik, in welcher sehr glücklich die Insuffizienz in eine relative und chronische geschieden, und die Diagnose der anatomischen Veränderungen angeschlossen wird. Die funktionellen Kreislaufstörungen finden eine sorgsame und von jeder Dogmatik freie Darstellung. Alle diese Abschnitte gefallen durch klare Darstellung, die, unter aller eingehendster Berücksichtigung des Tierversuchs und der Theorie, doch die Erscheinungen am Menschen in den Vordergrund stellt, und durch zahlreiche Kurven, Röntgenbilder und Abbildungen belegt, und ausserordentlich geeignet ist, den Anfänger, wie den bereits mit dem Gegenstand Bewanderten zu befriedigen und zu belehren. Der zweite Teil behandelt die funktionelle Therapie. Es ist alles zusammengetragen und kritisch beleuchtet, was zum Gegenstand irgend gehört; dennoch befriedigt dieser Teil nicht so vollkommen, wie der erste: es fehlt ihm die Anschaulichkeit, die man von einem so erfahrenen Praktiker erwarten sollte, und die im Einzelfall eine sichere Handhabe böte. Indessen bleibt es immer eine ausgezeichnete Darstellung des gegenwärtigen Standpunktes einer rationellen Therapie, und ich zweifle nicht, dass das Buch, dessen Darstellung und Ausstattung gleich vorzüglich ist, sich sehr viele Freunde erwerben und bald in neuer Auflage erscheinen wird. His.

H. Eppinger und **L. Hess,** Die Vagotonie. Eine klinische Studie. Berlin, Hirschwald. 1910. 98 Ss.

Die Verfasser suchen aus der Vielgestaltigkeit der Neurosen ein Krankheitsbild herauszuschälen, das sich auf eine Erhöhung des Vagotonus bzw. des Tonus des gesamten autonomen Nervensystems zurückführen lässt. Sie unterscheiden eine vagotonische Disposition und eine Neurose-Vagotonie, bei der die Symptome nicht mehr latent, sondern zu krankhaften Erscheinungen gesteigert sind. Als diagnostisch entscheidendes Merkmal wählen sie Schweissausbruch und Speichelfluss nach subkutaner Injektion von 0,01 g Pilokarpin. Bei solchen Menschen fanden sie oft Hyperazidität, Pylorospasmus, spastische Obstipation, Bronchialasthma, Irregularität der Atmung, Pulsverlangsamung mit erhöhter Labilität des Pulsus und respiratorischer Arhythmie, Eosinophilie, Neigung zu Schweiss und Speichelfluss und verschiedene andere Erscheinungen. Manchmal konnten sie durch die Pilokarpineinspritzung direkt Asthmaanfälle oder andere Viszeralkrämpfe hervorrufen. Oft sind gleichzeitig die Reste

exsudativer Diathese, Enteroptose und andere Zeichen von angeborener Minderwertigkeit vorhanden. Beim Vorhandensein anderweitiger Erkrankungen glauben die Autoren die besonderen Eigentümlichkeiten des Krankheitsverlaufes, z. B. das Auftreten von Krisen bei Tabes, durch die vagotonische Disposition erklären zu können.

Das Krankheitsbild zeigt grosse Aehnlichkeit mit dem, das **Mackenzie** als „X-disease" beschreibt, mit der bradykardischen Hypotonie von M. **Herz**, der vaskulären Hypotonie **Münzers**, der hysterischen Vagusneurose von **Noordens** etc., und es ist sehr interessant, dass es den Verfassern gelungen ist, generell eine erhöhte Anspruchsfähigkeit des Vagus nachzuweisen. Es möge dahingestellt bleiben, ob sie nicht zu weit gehen, wenn sie z. B. aus der Tatsache, dass diese Patienten Anomalien der Hautgefäss- und und Schweissdrüsentätigkeit zeigen, den Schluss ziehen, diese Organe müssten vom autonomen System innerviert werden. Auch sonst wird man nicht allem ohne weitereszustimmen, aber man wird viele interessante Beobachtungen in der Schrift finden. Die Autoren unterschätzen vielleicht die Arbeit früherer Generationen, wenn sie glauben „damit eine Neurologie der viszeralen Organe angebahnt zu haben". Der Hauptwert der Untersuchungen scheint mir darin zu liegen, dass sie einen Schritt auf dem Wege zur Erforschung der individuellen Konstitution bedeuten. Man wird auch den Ausspruch unterschreiben können: „Wir sind uns selbstverständlich bewusst, dass so manches, was hier vorgebracht wurde, noch auf schwankenden Füssen steht, aber trotzdem hoffen wir die Anregung für neue Fragestellungen, die möglicherweise für die Entwicklung der speziellen Pathologie und Therapie von Bedeutung sein werden, gegeben zu haben". Staehelin.



Druck von L. Schumacher, Berlin N. 24.



XXI.

Aus der II. medizinischen Universitäts-Klinik (Direktor: Hofrat Prof. Dr. Ernst Jendrassik) und der medizinischen Klinik der Tierärztlichen Hochschule (Direktor: Prof. Dr. Josef Marek) zu Budapest.

Beiträge zur Aetiologie der paroxysmalen Hämoglobinurie.

Von

Dr. **Ludwig Fejes.**

Als wir (Fejes und Kentzler, Beiträge z. Pathologie d. paroxysmalen Hämoglobinurie. Diese Zeitschrift 1910) in unseren früheren Untersuchungen Kaninchen mit ihren eigenen gewaschenen roten Blutkörperchen immunisierten, führte uns die Absicht, durch Produktion von Autolysin das Versuchstier in einen Zustand zu bringen, in welchem bei Einwirkung eines chemischen (z. B. Oxalsäurevergiftung) oder thermischen (Abkühlen) Reizes ein, der paroxysmalen Hämoglobinurie ähnlicher Anfall experimentell hervorzurufen gelänge. Dies ist zwar nicht gelungen, wir waren jedoch imstande, die Produktion von Autolysin zu erreichen und wir konnten auch eine interessante Veränderung der roten Blutkörpercheu finden, welche zufolge der Behandlung entstanden war, und zwar die Erhöhung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Substanzen geradeso, wie sie an den roten Blutkörperchen von an Haemoglobinuria paroxysmalis leidenden Menschen gefunden wurde. Nachdem bei diesen Experimenten ein grosses Hindernis darin bestand, dass die Behandlung eines Kaninchens mit seinem eigenen Blute ein verhältnismässig grosser Eingriff ist, welchen das Versuchstier einesteils deshalb, andererseits aber wegen den Nebenwirkungen, welche durch die Behandlung das Nervensystem des Tieres angreift, schlecht verträgt, beabsichtigte ich die Experimente an einem Tier von grösserer Resistenzfähigkeit fortzusetzen. Ich habe als Versuchstier das Pferd gewählt und zwar deshalb, weil bei Pferden eine, der menschlichen Haemoglobinuria paroxysmalis in vielen Beziehungen ähnliche Erkrankung vorkommt. Ich sehe jetzt von denjenigen Infektionskrankheiten der Pferde ab, welche mit Hämoglobinurie verbunden sein können und deren Erreger zumeist eine Protozooninfektion ist, und nehme ausschliesslich die rheumatische Hämoglobinurie in Betracht, welche im Gegensatz zu den früheren, bei denen die Hämoglobin-



urie nur ein Symptom von geringerer Bedeutung darstellt, — eine Erkrankung ist, bei welcher die paroxysmale Hämoglobinurie als Charakteristikum der Krankheit gilt. Die Symptome dieser rheumatischen Hämoglobinurie der Pferde (Synonyme: Haemoglobinaemia paralytica, Haemoglobinaemia rheumatica, Haemoglobinuria toxaemica usw.) sind folgende: gewöhnlich bekommt das Pferd nach längerer Stallruhe und reichlicher Fütterung besonders in der kälteren Jahreszeit bei der Arbeit einen Schüttelfrost, danach treten in den Muskeln fibrilläre Zuckungen auf, das Tier schwitzt und alsbald entwickelt sich als charakteristisches Symptom eine Lähmung; die Ausbreitung dieser Lähmung wechselt nach der Schwere des Falles von der Lähmung einzelner Muskeln bis zur vollkommenen Paraplegie der hinteren Extremitäten; gleichzeitig tritt auch die Hämoglobinurie auf. Wenn das Tier gesund werden soll, so kommt es aus diesem Stadium nach einem, einige Stunden lang dauernden Zustand der Somnolenz wieder alsbald zu sich. In schwereren Fällen verschlechtert sich der Zustand rapid, es entwickelt sich eine hochgradige Dyspnoe mit Zyanose, Atmung 70—85, Puls 120—130, Temperatur 39—40° und das Tier geht innerhalb weniger Stunden zu Grunde.

Bezüglich der Aetiologie dieser Krankheit herrschen noch verschiedene Ansichten. Fröhner (Friedberger und Fröhner: Spez. Pathologie und Therapie d. Haustiere. VI. Aufl. I. Bd. Stuttgart 1908) nimmt als Grund der Erkrankung die rheumatische Myositis an, welche unter obigen Umständen ganz akut zur Entwicklung gelangt, und bei welcher das Muskelhämoglobin gelöst wird und nachher ins Blut gelangt. Als auslösendes Moment dieser Erkrankung führt er die Verkühlung, als prädisponierenden Faktor längere Ruhe an. Sein Schüler Koenig (Untersuchungen über das Verhalten der roten Blutkörperchen und über den Hämoglobingehalt des Blutes bei der rheumatischen Hämoglobinämie der Pferde. Inaug.-Dissert. Stuttgart 1909) hat 19 Pferde untersucht, die an typischer rheumatischer Hämoglobinurie litten und hat in jedem Falle die typische Anamnese gefunden und sucht das Wesen dieser Erkrankung gleichfalls in der Muskelerkrankung rheumatischen Charakters. Er hält die Hämoglobinämie schon deshalb nicht für primär, weil er die Zahl der roten Blutkörperchen nie vermindert gefunden hat, hingegen war der Hämoglobingehalt stets grösser als in der Norm. Adrien Lucet (Hémoglobinurie paroxystique a frigore du cheval. La Presse médicale. 1910, p. 417) beobachtete zahlreiche Fälle und fand überall die typische Anamnese. Er untersuchte die Muskeln der an dieser Krankheit eingegangenen Pferde histologisch und fand an ihnen schwere Veränderungen, so ausser der trüben Schwellung auch Zenkersche Degeneration.

Jean Camus (Les Hémoglobinuries. Thèse. Paris 1903) rechnet die paroxysmale Hämoglobinurie der Pferde zu der Gruppe der myogenen Hämoglobinurien (Hémoglobinurie musculaire) und auch nach seiner An-



schauung ist diese Hämoglobinurie unabhängig von der Verletzung der roten Blutkörperchen und stammt nur aus dem Muskelhämoglobin, welches zufolge einer rheumatischen Muskelerkrankung in den Blutstrom gelangt ist. Es ist Camus gelungen, eine solche myogene Hämoglobinurie im Tierversuche durch Schädigung der Muskulatur experimentell hervorzurufen.

Schon ältere Autoren haben auf den Ursprung dieser Erkrankung durch Autointoxikation hingewiesen, indem sie hauptsächlich der in den Muskeln entstehenden Fleischmilchsäure eine wichtige Rolle zuschrieben.

Marek (Hutyra und Marek: Spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena 1909. II. Aufl. S. 840) nimmt neben der Erklärung der Entstehung der Krankheit durch Autointoxikation Stellung, und erklärt die Erkrankung so, dass das durch die Muskelfunktion entstehende Gift die Degeneration der Muskeln und die Auflösung der roten Blutkörperchen verursacht. Nach Ruhe und reichlicher Fütterung wird dieses Gift in erhöhtem Masse produziert und auch die Kälte wirkt günstig auf seine Entstehung ein. Marek hat sowohl die Zahl der roten Blutkörperchen, als auch ihren Hämoglobingehalt vermindert gefunden.

In Anbetracht dieser auszugsweise beschriebenen literarischen Daten habe ich meine Experimente so eingerichtet, dass ich die Wirkung jener Faktoren womöglich vermeide, welche die Autoren in der Aetiologie der paroxysmalen Hämoglobinurie der Pferde für wichtig erachten.

Mein Experiment war folgendes: Vor Beginn der Behandlung habe ich das Blutserum des Pferdes auf Hämolysingehalt, die roten Blutkörperchen auf ihre Resistenz geprüft, habe aber bei keinem ein Abweichen von der Norm gefunden.

Die Behandlung bestand darin, dass ich das aus der Jugularis des Pferdes steril entnommene Blut (1 Liter) defibrinierte, mit physiologischer Kochsalzlösung fünfmal auswusch und das so gewonnene, von Serum ganz befreite Blutkörperchensediment demselben Pferde subkutan einspritzte. In sechstägigen Intervallen habe ich das Pferd auf diese Weise viermal behandelt und habe dann sein Blutserum und seine roten Blutkörperchen aufs Neue untersucht, habe jedoch weder im Serum-Hämolysin, noch in der Resistenz der roten Blutkörperchen (gegen Saponin, und Staphylohämolysin) eine Veränderung gefunden. Darauf habe ich das Pferd stark arbeiten lassen (4 Stunden vor einem beladenen Wagen), danach konnte ich an dem Pferde kein solches Symptom konstatieren, welches bei Haemoglobinuria paroxysmalis vorzukommen pflegt. Unmittelbar nach der Arbeit habe ich dem Pferde Blut entnommen, dessen einen Teil ich nach Defibrinierung zur Untersuchung der roten Blutkörperchen verwendete, während aus dem anderen Teil ich durch Zentrifugieren Serum erhielt. Ich habe sowohl am Serum, als auch an den roten Blutkörperchen auffallende Veränderungen gefunden.



5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung des behand. Pferdes	Serum	Resultat	5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung des normalen Pferdes	Serum	Resultat
0,5	vom behand. Tier 0,1	Schwache Lösung	0,5	vom behand. Tier 0,1	Spuren von Lösung
0,5	vom behand. Tier 0,2	Starke Lösung	0,5	vom behand. Tier 0,2	Schwache Lösung
0,5	vom normal. Tier 0,1	—	0,5	vom normal. Tier 0,1	—
0,5	vom normal. Tier 0,2	—	0,5	vom normal. Tier 0,2	—
0,5	Physiol. NaCl 0,2	—	0,5	Physiol. NaCl 0,2	—

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich ist, löste das Serum des behandelten Tieres seine eigenen Blutkörperchen in vitro in hohem Masse, nachdem es nach vorheriger Abkühlung in den Thermostat gestellt war (Donath-Landsteinersches Experiment). Die Lösung hat sich, wenn auch in geringerem Masse, ohne vorhergehende Abkühlung im Thermostaten eingestellt. Die Lösung erfolgte in ganz gleichem Masse, ob ich nun zu den roten Blutkörperchen das frische, Hämolysin enthaltende Serum hinzufügte oder ob ich es vorher inaktivierte und Komplement dazufügte. Neben dieser autolytischen Wirkung spricht für die Gegenwart von Isolysin jener Umstand, dass das Serum des behandelten Pferdes die roten Blutkörperchen eines normalen Pferdes auch auflöste. Ein auffallendes Abweichen von der Norm zeigten auch die roten Blutkörperchen.

0,5 ccm Saponinlösung	5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung des behandelten Pferdes	Resultat	5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung des normalen Pferdes	Resultat
1 : 50 000	0,5	—	0,5	—
1 : 40 000	0,5	—	0,5	Spuren von Lösung
1 : 30 000	0,5	—	0,5	Mittelstarke Lösung
1 : 20 000	0,5	Sehr schwache Lösung	0,5	Starke Lösung

Mit gleicher Quantität einer sehr stark verdünnten Saponinlösung zeigen die Blutkörperchen des behandelten und des normalen Pferdes, wie dies aus der Tabelle ersichtlich ist, insofern kein gleiches Verhalten, als die roten Blutkörperchen des behandelten Tieres nur von einer viel stärker konzentrierten Lösung Lyse zeigten. Bei der Verwendung von Staphylohämolysin erhielt ich dasselbe Resultat.

Der zweite Teil meines Experimentes bestand darin, dass ich das auf diese Weise behandelte Pferd mit Trypanosomen infizierte und zwar habe ich zu diesem Zwecke das Trypanosoma equiperdum gewählt, welches der Erreger der Beschälseuche (Dourine, Maladie du coit) ist.



Ich habe das Pferd mit dem Blute einer mit Trypanosomen, infizierten Maus subkutan geimpft. Acht Tage nach dieser Infektion bekam das Tier Fieber, das damals entnommene Blut habe ich zum Zwecke der Serumgewinnung und Blutkörperchenuntersuchung verarbeitet und habe das Serum auf Gehalt an Lysin und die roten Blutkörperchen auf ihre Resistenz untersucht. Ich muss hervorheben, dass ich das Serum und die roten Blutkörperchen des Pferdes auch vor der Infektion mit Trypanosomen untersucht habe, jedoch kein Abweichen von der Norm gefunden habe, die oben beschriebenen Unterschiede waren nämlich nur unmittelbar nach der Verrichtung der Arbeit zu konstatieren und haben sich schon nach einigen Stunden gänzlich zurückgebildet.

5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung des behand. Pferdes	Serum	Resultat	5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung des normalen Pferdes	Serum	Resultat
0,5	vom behand. Tier 0,1	Starke Lösung	0,5	vom behand. Tier 0,1	Mittelstarke Lösung
0,5	vom behand. Tier 0,2	Vollkommene Lösung	0,5	vom behand. Tier 0,2	Starke Lösung
0,5	vom normalen Tier 0,1	—	0,5	vom normal. Tier 0,1	—
0,5	vom normalen Tier 0,2	—	0,5	vom norm. Tier 0,2	—
0,5	Physiol. NaCl 0,2	—	0,5	Physiol. NaCl 0,2	—

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Trypanosomeninfektion eine viel grössere Wirkung erzielte, als die Arbeit. Die Lyse ist sowohl nach vorhergehender Abkühlung, als auch ohne dieselbe im Thermostaten erfolgt und besonders steigerte sich die lytische Wirkung des Serums des behandelten Pferdes gegenüber den roten Blutkörperchen eines normalen Pferdes. Die Lösung erfolgte in gleichem Masse, sowohl beim Gebrauch von frischem Hämolysin, als auch nach erfolgter Inaktivierung mit Hinzufügung von entsprechender Menge Komplement. Die Resistenz der roten Blutkörperchen steigerte sich im selben Sinne, wie nach vorhergegangener Behandlung auf Einwirkung der Arbeit. Diese eben beschriebene Veränderung, welche im Serum und in den roten Blutkörperchen des mit Trypanosomen behandelten Pferdes eingetreten ist, blieb bis zum Tode des Tieres konstant bestehen, welcher 14 Tage nach der Infektion eintrat; am Tiere entwickelten sich die klinischen Symptome der Beschälseuche; weder Hämoglobinurie, noch irgend ein Symptom der rheumatischen Hämoglobinurie war zu konstatieren.

Zur Kontrolle dieser auffallenden Resultate meines Experimentes habe ich noch zwei Versuche angestellt. Ich untersuchte das Serum auf Hämolysingehalt, die roten Blutkörperchen auf ihre Widerstandsfähigkeit hämolytischen Substanzen (Saponin und Staphylohämolysin) gegenüber. Hernach wiederholte ich die Untersuchung nach Absolvierung desselben



Quantums Arbeit, wie es mein behandeltes Pferd geleistet hatte. Das Resultat war, dass weder im Serum, noch in den roten Blutkörperchen eines vorher nicht behandelten Pferdes zufolge der Arbeit eine Veränderung im obigen Sinne eingetreten war. — Der zweite Kontrollversuch war zur Aufklärung der Rolle des Trypanosoma equiperdum bei der Infektion bestimmt; der Versuch bestand darin, dass ich das Serum und die roten Blutkörperchen eines gesunden Pferdes vom oben skizzierten Standpunkte aus untersuchte, hernach infizierte ich das Pferd mit demselben Stamme von Trypanosoma equiperdum, welches ich zur Infizierung des behandelten Pferdes verwendet hatte. Das Blut, welches ich während des Fieberanfalles, der sich darauf entwickelte, entnommen hatte, untersuchte ich gleichfalls auf Lysingehalt, bzw. Resistenz der roten Blutkörperchen, habe aber von keinem Standpunkte aus eine Veränderung gefunden.

In Anbetracht dessen, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der menschlichen Haemoglobinuria paroxysmalis in der Anamnese die luetische Infektion direkt nachweisbar ist, oder aber solche Angaben vorhanden sind (verdächtiger Ulkus, eventuell Exanthem, wiederholtes Abortieren usw.), aus welchen wir einen berechtigten Verdacht auf Lues schöpfen können, liegt der kausale Zusammenhang zwischen der Lues und der paroxysmalen Hämoglobinurie nahe. Mit Bezug darauf, dass die Spirochaeta pallida zur Familie der Protozoen gerechnet wird, hat mich der Gedanke der Imitation des in der Aetiologie der menschlichen Haemoglobinuria paroxysmalis vorhandenen Moments dahin geleitet, dass ich das behandelte Pferd mit Trypanosomen infizierte: das Tryponosoma equiperdum habe ich deshalb gewählt, weil die durch dasselbe hervorgerufene Erkrankung, die Beschälseuche in den klinischen Symptomen gewisse Analogien mit der Lues zeigt (daher wurde sie früher auch Lues venerea equi genannt). Obzwar es mir nicht gelungen ist, mit dieser Infektion beim Pferde einen, der Haemoglobinuria paroxysmalis ähnlichen Anfall hervorzurufen, konnte ich doch zwei wichtige Veränderungen finden:

1. Freie Autolysinwirkung; das Serum des in fieberhaftem Zustande entnommenen Blutes löste sowohl die eigenen, als auch diejenigen Blutkörperchen, welche vom normalen Pferde herstammten, der Komplettierungsversuch zeigte, dass das Lysin inaktiviert sich auch an die roten Blutkörperchen bindet (Sensibilisierung), was die Natur der lösenden Substanz als Lysin im serologischen Sinne beweist.

2. Die Steigerung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen im Fieberanfalle des behandelten Tieres.

Bedeutung verleiht diesen zwei Erscheinungen der Umstand, dass bei der menschlichen Haemoglobinuria paroxysmalis dieselbe Veränderung zu konstatieren ist.



XXII.

Aus der medizinischen Klinik zu Basel.

Zur Diagnostik der Leberkrankheiten.

Von

Dr. **Walter Frey.**

Analog dem Pankreas kann man auch bei der Leber von „äusserer“ und „innerer Sekretion“ sprechen. Das nach aussen abgegebene Sekret bildet die Galle, das innere Sekret ist als solches nicht fassbar, ein mehr theoretischer Begriff, der sich auf alle die Vorgänge in der Leberzelle selbst bezieht.

1. Die beiden Hauptbestandteile der **Galle**, Gallensäuren und Gallenfarbstoffe, sind ein spezifisches Produkt der Leberzelle.

Ueber Entstehung und Schicksal der Gallensäuren ist noch wenig bekannt. Glykokoll sowohl als Taurin werden wohl beides Produkte des Eiweissstoffwechsels sein. Der gemeinsame Paarling aber, die Cholalsäure entzieht sich in ihrem Aufbau bis jetzt einer sicheren Beurteilung.

Die Gallenfarbstoffe entstehen aus dem Hämoglobin zugrundegehender roter Blutkörperchen und werden aus den Gallenwegen dem Darm zugeführt, um dort ihre Umwandlung in Urobilin resp. Sterkobilin zu erfahren. Für die Annahme einer verminderten Bildung im Sinne einer funktionell geschädigten Leber hat man keine Anhaltspunkte. Ebenso beweist Pleiochromie der Galle nicht etwa eine Abnormität der Farbstoffbildung, sondern lediglich die Anwesenheit von viel verfügbarem Hämoglobin. Alle Versuche, die Bildung von Gallenfarbstoff ausserhalb der Leber wahrscheinlich zu machen, müssen als widerlegt angesehen werden.

Das Bilirubin war in den letzten Jahren der Gegenstand mancher trefflicher Untersuchungen, namentlich in bezug auf die ganze Frage des Ikterus. Ist Ikterus der Ausdruck gestörter Leberfunktion? Der Streit über die Berechtigung eines rein hämatogenen neben dem mechanischen hepatogenen Ikterus ist endgültig dahin entschieden (Naunyn und Minkowski), dass ohne die Leber kein Ikterus zustande kommt, womit der Begriff des hämatogenen Ikterus fallen musste. Die Gründe, welche aber vorher schon gegen die allein mögliche Entstehungsart des Ikterus, durch mechanisches Hindernis in den Gallenwegen, geltend gemacht



wurden, vor allem das gar nicht seltene Fehlen von anatomisch nachweisbaren Stauungserscheinungen, wurden aber trotzdem immer wieder betont, bis die Hypothesen von Minkowski, welcher den Begriff des „parapedetischen“ Ikterus aufstellte, auch allen diesen Einwänden gerecht zu werden versprachen. Man fasste in der Folge solche Fälle als Funktionsstörung der Leberzelle selbst auf.

Für die Beantwortung der uns gestellten Frage, wie weit der Ikterus mit Leberschädigung im Zusammenhang steht, genügt es, darauf hinzuweisen, dass jeder Ikterus eine Resorption von Bilirubin in der Leber anzeigt. Findet zugleich ein nachweislich vermehrter Untergang von roten Blutkörperchen statt, so wird der Leber mehr eine passive Rolle zukommen, indem die abführenden Kanäle die massenhaft sezernierte Galle nicht fortzuschaffen vermögen; sie tritt demzufolge in das umgebende Lebergewebe über. Fehlt dieser Blutzerfall, so ist der Sitz der Störung jedenfalls die Leber, entweder beruhend auf mechanischen Momenten, oder dann hervorgerufen durch eigentliche Sekretionsanomalie. Die Berechtigung dieser letzteren Theorie hat durch Eppinger zwar bemerkenswerte Einschränkungen erfahren, indem die Bedeutung der Gallenstauung immer mehr in den Vordergrund gerückt wird (Gallenthromben). Ob man aber in jedem Falle zur Erklärung der Erscheinungen ohne den Begriff der funktionellen Altration auskommt, scheint doch sehr zweifelhaft. Die Diagnostik wird auch aus solchen Diskussionen wenig Nutzen ziehen. Wesentlich ist vielmehr, überhaupt die Leber als das erkrankte Organ erkannt zu haben.

Ikterus ist also ein Symptom, das unsere Aufmerksamkeit in erster Linie der Leber zuwendet, häufig auch eine Lebererkrankung anzeigt, aber nur unter Berücksichtigung der übrigen Erscheinungen für eine genaue Diagnose verwertet werden kann.

Neben Bilirubin ist von grossem klinischen Interesse dessen Reduktionsprodukt, das Urobilin. Ueber seine Entstehung, wie die Bewertung von Urobilinurie in diagnostischer Hinsicht gehen die Ansichten noch auseinander; wir werden auf diese Dinge ausführlicher zu sprechen kommen.

2. Ueber die Leistungen der **inneren Drüsentätigkeit** der Leberzelle sind unsere Kenntnisse und Vorstellungen noch sehr lückenhaft.

Immerhin steht die Bedeutung der Leber für den Kohlehydratstoffwechsel ausser Zweifel durch ihre Fähigkeit, den vom Darm zugeführten Zucker aufzunehmen und als Glykogen festzuhalten. Die Frage ist auch für die Funktionsprüfung des Organs von grosser Wichtigkeit, sodass wir noch näher darauf einzugehen haben.

Ebenso bestehen Beziehungen zu N-haltigen Körpern; Harnstoff, Ammoniak und Aminosäuren werden in physiologischer wie pathologischer Hinsicht mit der Leber in engsten Zusammenhang gebracht, und eine genauere Erörterung dieser Verhältnisse war daher dringend geboten. Ueber Harnstoff und Ammoniak finden sich in der Literatur sehr zahlreiche An-



gaben, während man sich mit Aminosäuren noch nicht allzulange beschäftigt und auch das nur vorwiegend in Laboratoriumsversuchen. Die neuere Zeit nun hat es ermöglicht, gerade an klinischem Material der Sache näherzutreten, was nicht nur von grossem theoretischen Interesse sein musste, sondern, wie sich zeigen wird, auch der Praxis neue Gesichtspunkte eröffnet. Wir haben dieser Frage denn auch die grösste Aufmerksamkeit zugewendet, haben Kranke neben Gesunden auf ihre Aminosäurenausscheidung untersucht und hoffen damit einige Aufklärung zu bringen.

Eine weitere Eigenschaft der Leber ist die Fähigkeit, sehr viele Körper mit Schwefelsäure und Glykuronsäure zu paaren, synthetische Leistungen ähnlich dem Zusammentreten von Glykokoll resp. Taurin und Cholsäure zu Glykochol- und Taurocholsäure. Man hat dies auch als „entgiftende" Funktion der Leber bezeichnet.

Der Ort der Schwefelsäurepaarung ist nach Embden, wenn nicht ausschliesslich, so doch vorwiegend, die Leber (Durchblutungsversuche). Nun aber werden die absoluten Werte der im Urin zu bestimmenden Aetherschwefelsäuren in ganz hervorragender Weise von den Vorgängen im Darmkanal beeinflusst, welche sich unserer Kritik überhaupt entziehen, können also unter keinen Umständen bei der Prüfung auf mangelhafte Leberfunktion verwertet werden. Und ebensowenig ihre Verhältniszahl zum Gesamtschwefel, weil dieser wieder mit dem Eiweisszerfall unkontrollierbar steigt und fällt.

Aussichtsreicher scheint das Bestehen der Glykuronsäuresynthese für die Diagnostik, obschon die Leber nicht der einzige Ort der Paarung sein wird. Ausser mit aromatischen Abkömmlingen verbindet sich Glykuronsäure z. B. auch mit Kampfer und Terpenen; speziell die Kampfer-Glykuronsäure wurde von Hans Meyer und seinen Schülern weiter erforscht und von Grünwald und Stejskal auch als Methode zur Prüfung der Leberfunktion angegeben. Wir hatten leider nicht Gelegenheit, uns längere Zeit mit der Frage zu befassen, möchten aber hier doch erwähnen, dass es uns nach der Methode von Tollens in 6 verschiedenen Fällen von Leberkrankheit nicht gelungen ist, deutliche Unterschiede gegenüber Normalen zu bekommen (vgl. E. Pick). Es wird sich vielleicht lohnen, auf diesem Gebiete noch weiter zu arbeiten.

Im folgenden sind einige Untersuchungen niederlegt, welche die Frage der Urobilinurie betreffen, sowie die Stellung der gesunden und erkrankten Leber im Stoffhaushalt der Kohlehydrate und stickstoffhaltigen Substanzen.

I. Urobilin.

Die Beurteilung des im Urin zur Ausscheidung kommenden Urobilins resp. Urobilinogens ist trotz mancher Fortschritte auf diesem Gebiete noch zu keiner einheitlichen Auffassung gelangt.

Man darf diese Unsicherheit wohl hauptsächlich der immer noch mangelhaften Methodik zuschreiben, dem Fehlen einer quantitativ



exakten Bestimmungsart. Es ist dies allerdings begreiflich, gehen ja die Ansichten über die Einheitlichkeit des als Urobilin bezeichneten Körpers selbst noch auseinander; und seit Garrod und Hopkins ist auch die Identität von Urobilin mit Hydrobilirubin wieder in Frage gestellt.

Was den Ort der Entstehung dieser Körper anbelangt, so hat die Pathologie in manchen Punkten Klarheit geschafft. Die nephrogene (Leube, Jaksch) sowohl als die histogene Entstehungsart (Kunkel, Kiener und Engel) des Urobilins dürfen als widerlegt gelten. Seit den Arbeiten von Friedrich Müller und D. Gerhardt weiss man, dass unter normalen Verhältnissen jedenfalls das Urobilin der Darmtätigkeit seine Entstehung verdankt. Die Richtigkeit dieser enterogenen Theorie hat sich in den letzten Jahren immer mehr befestigt, sodass heute wohl niemand mehr an dem Bestehen eines Urobilinkreislaufs: Leber—Darm—Leber zweifelt.

Ob die Entstehungsart aber in allen Fällen zutrifft, ob sie die einzige mögliche ist, darin gehen die Meinungen noch auseinander. Man rechnet damit, dass Urobilin unter Umständen noch auf andere Weise als durch Reduktion von Bilirubin entstehen könnte, einmal direkt aus Blutfarbstoff und andererseits durch die Leberzelle selbst als Ausdruck gestörter Funktion.

Die hämatogene Theorie fand s. Z. viele Anhänger. Neben der bekannten Tatsache, dass Zugrundegehen von roten Blutkörperchen in Hämatomen oder infolge von Vergiftungen Vermehrung des Urobilins im Urin hervorbringt, stützte man sich hauptsächlich auf eine Beobachtung von D. Gerhardt an einem Fall mit hämorrhagischem Aszites, welcher trotz Verschlusses des Gallengangs (Tumor) im Urin neben Bilirubin auch Urobilin nachweisen liess.

Der Autor selbst setzte allerdings schon Zweifel in die Beweiskraft dieses Falles. Das Tierexperiment zeigt nämlich, dass bei bestehendem Ikterus mit dem Darmsaft Gallenfarbstoff in nicht unbeträchtlicher Menge ausgeschieden werden kann, sodass die Möglichkeit vorliegt, das nachgewiesene Urobilin entstamme nicht dem Hämoglobin des hämorrhagischen Aszites, sondern wieder dem aus Bilirubin reduzierten Urobilin des Darmtraktus. Es sind seither noch andere Stimmen laut geworden, welche die Richtigkeit dieser Theorie doch sehr fraglich erscheinen lassen. Hildebrandt erklärt an Hand von klinischen Beobachtungen, dass die Formen von Urobilinurie, welche auf die Resorption von Hämatomen zurückzuführen sind, durchaus abhängig sind von der Resorption von Urobilin aus dem Darmkanal, und Fischler verhält sich ebenfalls ablehnend.

Wir sind in der Lage, einen Fall anführen zu können, der dazu beitragen mag, die Haltlosigkeit der hämatogenen Theorie doch sehr wahrscheinlich zu machen.



Es handelt sich um einen 32jährigen Kommis mit Vitium cordis nach Gelenkrheumatismus, der auf hiesiger Klinik zur Sektion kam. Beim Spitaleintritt am 5. Januar bestand deutliche Gelbfärbung der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Im Urin Bilirubin neben Urobilin, der Stuhl nicht völlig entfärbt, enthielt deutlich Urobilin. Mit zunehmender Verschlimmerung des Allgemeinzustandes schwand das Urobilin aus dem Urin, der Stuhl liess es noch in Spuren nachweisen. Es bestand also offenbar hochgradige Erschwerung für den Durchtritt der Galle in den Darm, wenn nicht völliger Verschluss. — Zu dieser Zeit nun kam es zur Entstehung von Lungeninfarkten, klinisch durch den physikalischen Befund und das charakteristische Sputum erkennbar, bei der Sektion bestätigt. Also reichlich Gelegenheit, dass aus dem vielen zu Grunde gehenden Hämoglobin sich Urobilin hätte bilden können. Es fand sich aber kein Urobilin im Urin, spektroskopisch und nach der Schlesingerschen Methode nicht.

Es dürfte dieser Fall mit ein Beweis sein für die Richtigkeit der enterogenen Theorie.

Die hepatogene Entstehungsart des Urobilins spielt heute noch in der französischen Literatur eine grosse Rolle, unserer Ansicht nach mit nur wenig Begründung. Durch zahlreiche Experimente und Beobachtungen am Krankenbett, besonders Patienten mit Gallenfisteln, ist absolut sichergestellt, dass die Leberzelle selbst kein Urobilin zu produzieren vermag. Eine Funktionsänderung im Sinne von Hayem oder Dreyfuss-Brissac, dass die normale Leber Bilirubin, die kranke aber Urobilin bilde aus dem zugeführten Blutfarbstoff, existiert nicht.

Wir führen im folgenden zwei Fälle an, welche die Mängel dieser rein hepatogenen Theorie deutlich erkennen lassen. Normalerweise findet man in der Galle stets Urobilin (Neubauer, Stadelmann), häufig auch Urobilinogen (Jaffé, Müller, Hammarsten). Diese Verhältnisse ändern sich nun aber auch bei hochgradiger Erkrankung der Leber nicht. Bei mikroskopisch sehr stark entwickelter Zirrhose fand sich im Urin einer 45 jährigen Patientin reichlich Urobilin und Urobilinogen, in der post mortem entnommenen Galle aber nur spurenweise Urobilin und gar kein Urobilinogen. Bei einem anderen Fall war die Leber durchsetzt von Karzinommetastasen; in der Galle liess sich aber weder Urobilin noch Urobilinogen nachweisen, erklärlich aus dem zugleich bestehenden völligen Verschluss des Choledochus. (Im Stuhl Proben auf Urobilin und Urobilinogen negativ.) Es entspricht dieser Fall den Resultaten, welche Beck an Gallenfistelhunden gewinnen konnte, sowie den Beobachtungen von Fr. Müller und Kimura. — Die Versuche von Fischler, welcher noch die Möglichkeit der hepatogenen Urobilinentstehung vertritt, können nach der Kritik durch Hildebrandt nicht als stichhaltig angesehen werden.

Wir müssen also nach dem Gesagten die enterogene Entstehung des Urobilins als die allein bewiesene anerkennen. Welche Bedeutung hat man nun der bei sehr verschiedenen Krankheiten zu konstatierenden Urobilinurie beizumessen?

Sie kommt vor, einmal bei Affektionen, welche ein Zugrundegehen der roten Blutkörperchen verursachen, Vergiftungen (Sufonal, Blei, AsH_3, Phosphor, H_2S, HCN), schweren Anämien und Chlorosen; bei paroxysmaler



Hämoglobinurie, sowie stattgehabten Blutungen verschiedener Art, Apoplexie, Infarkt, traumatisch entstandenen Blutergüssen. Ferner allgemein bei Fieber. Drittens bei vielen Leberleiden, und zwar sowohl solchen, bei welchen das ursächliche Moment in der Leber selbst zu suchen ist, wie Zirrhose, akute Degeneration, Gallengangsaffektionen mit den Zeichen der Gallenstauung, Syphilis, Karzinomatose, als solchen, bei denen der Leber mehr eine sekundäre Rolle zukommt, Krankheiten des Herzens und der Lunge mit Stauungserscheinungen im Blutgefässsystem.

Massgebend wird in jedem Fall die Vorstellung sein, dass aus dem Bilirubin der Galle durch die Tätigkeit der Darmbakterien Urobilin entsteht, welches zur Resorption kommt, wohl ausschliesslich auf dem Wege der V. portae (Hildebrandt), und so der Leber zugeführt wird. Ob die Leber aus Urobilin wieder Bilirubin macht, wie italieniscbe Autoren (Vitali, Riva) annehmen, oder ob Urobilin als solches in die Galle übertritt, ist noch zu wenig klargelegt, dürfte für die Besprechung der vorliegenden Frage auch von untergeordneter Wichtigkeit sein. Wir haben ein in sich geschlossenes System vor uns, das seine Bestandteile aus dem Blute bezieht und einen Teil unter normalen Verhältnissen an den Stuhl abgibt.

Ganz allgemein betrachtet, muss eine Mehrausscheidung von Urobilin durch den Urin entweder eine verstärkte Zufuhr von Material oder eine Einschränkung der normalen Abgabe nach dem Darm zur Voraussetzung haben. Wenn man daraufhin die erwähnten drei Gruppen von Krankheiten ansieht, so ist die Erklärung für alle die mit Blutzerfall einhergehenden Störungen nicht schwer. Sie führen zu Pleiochromie der Galle; von einer in solchen Fällen vermehrten Urobilinausscheidung mit den Fäzes ist nichts bekannt, die überreichliche Menge wird resorbiert, kann von der Leber nicht bewältigt werden, und so tritt das gleichsam gestaute Urobilin ins Blut über, und kommt im Urin zur Ausscheidung. Ueber den Zusammenhang von Fieber mit Urobilin lässt sich noch nichts Bestimmtes sagen. — Bei den Leberkrankheiten dachte man von jeher daran, dass auch das in normaler Menge resorbierte Urobilin nicht mehr wie gewöhnlich wieder an die Galle abgegeben wird (als Bilirubin oder als Urobilin), sondern ins Blut übertritt infolge einer bestehenden Leberinsuffizienz. Ein dauernder Verlust ohne fortwährenden Ersatz ist nicht denkbar, Anämien sind aber bei Leberkranken jedenfalls nicht die Regel und so wird man schliesslich doch zu der Annahme gezwungen, dass in solchen Fällen eine Funktionsanomalie der Leber besteht.

Das gibt uns aber nicht das Recht, im allgemeinen Urobilinurie als Zeichen einer insuffizienten Leber aufzufassen. Sie ist es **nur dann** mit **einiger Wahrscheinlichkeit**, wenn **einerseits eine Verminderung des Koturobilins, anderseits ein vermehrter Zufluss von Urobilin zur Leber (Blutzerfall) ausgeschlossen werden können.**



II. Kohlehydrate.

Unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel der Kohlehydrate sind recht weit vorgeschritten.

Seit den Arbeiten von Hofmeister weiss man, dass zugeführte Zuckerarten vom gesunden Organismus in verschiedenem Masse verwertet werden; besonders Mono- und Disaccharide zeigen darin erhebliche Differenzen.

Es hängt dies mit den Resorptionsverhältnissen zusammen. Der Darm nimmt nur Monosaccharide auf. Disaccharide spaltet er vorerst in ihre Komponenten, und werden sie unter Umgehung des Darms subkutan oder intravenös dem Organismus einverleibt, so gehen sie unverwertet im Urin wieder ab. Eine Ausnahme macht allein die Maltose, welche durch die Maltase der Gewebe in 2 Moleküle Glykose zerlegt wird. Bei übergrossen Mengen kann auch ein Teil verfütterter Disaccharide ins Blut übertreten und verhält sich dann wie bei intravenöser Injektion.

Vom Darm aus werden die Hexosen — von Pentosen wollen wir jetzt absehen — durch die Pfortader der Leber zugeführt, dem Organ, welches den Hauptregulator für den Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels darstellt. Werden sie nicht sofort in die Zirkulation geworfen und verbrannt, oder erleiden eine Umwandlung zu Fett, so hält sie die Leber zurück in Form von Glykogen.

Ob immer nur aus Dextrose Glykogen gebildet werden kann und die übrigen Hexosen also zuerst eine entsprechende Umformung durchmachen, ist noch nicht ganz klargestellt; jedenfalls haben aber neuere Untersuchungen (Kausch und Socin, Weinland) gezeigt, dass ausser Dextrose und Fruktose, die Voit zu den eigentlichen Glykogenbildnern gerechnet hat, auch Galaktose das Glykogen der Leber vermehrt.

Wir haben hier eine hervorragende Funktion der gesunden Leberzelle vor uns, und es frägt sich nun, ob umgekehrt ein mangelhaftes Glykogenbildungsvermögen oder ungenügendes Vermögen, gebildetes Glykogen festzuhalten, auf ein krankes Organ hinweist.

Ausser durch angestrengte Körperbewegungen erhält man Verminderung des Glykogens in auffallender Weise bei Gallenstauung. Reuss konnte sich zwar nicht von der Regelmässigkeit dieser Erscheinung überzeugen; Külz, Frerichs, v. Noorden, Hohlweg kamen aber zu positiven Resultaten und Dastre und Arthus gelang sogar der Nachweis, dass an ein und derselben Leber der Lappen weniger Glykogen enthält, dessen abführender Gallengang unterbunden wurde. Ferner wird die Leber glykogenarm bei Exstirpation des Pankreas, nach P-Vergiftung (Mohr) und endlich hat man auf Glykogenmangel der Leber geschlossen aus der Erfolglosigkeit der Piqûre von Cl. Bernard an Tieren, deren Gallengang (Legg) oder deren Gefässe unterbunden sind (Schiff).



Diese Tatsachen wurden nun die Grundlage vieler Versuche bei Menschen, welche durch Verfütterung von Zuckerarten eine funktionell geschädigte Leber zu erkennen suchten. Man sagt sich, dass alle diejenigen Stoffe, welche von der Leber zu Glykogen umgewandelt werden, ein Kriterium sein müssen für die Leistungsfähigkeit der Leber, und hatte darin eine experimentelle Stütze in den Publikationen von Filippi und Popielski, welche bei Eckschen Hunden die Assimilationsgrenze der Zuckerarten beträchtlich erniedrigt fanden gegenüber normalen Tieren.

Sehr zahlreich sind die Versuche, welche mit Dextrose angestellt wurden. Die Angabe von Exner, dass auch ohne Zufuhr bei Cholelithiasis in weitaus den meisten Fällen Zucker im Urin erscheine, ist zwar sicher nicht zutreffend, wurde auch allgemein abgelehnt. Auch Fütterungsversuche mit grossen Mengen (bis 200 g) erwiesen sich als gar nicht geeignet deutliche Unterschiede zu bekommen zwischen Lebergesunden und Leberkranken (Frerichs, v. Noorden). Wir haben selbst in 2 Fällen von Zirrhose auf 100 g keinen Zucker im Urin nachweisen können.

Bessere Resultate erhielt man mit Lävulose, und seit Strauss hat sich der Begriff der „alimentären Lävulosurie" als brauchbares Hilfsmittel in der klinischen Diagnostik einen Platz zu erobern gewusst. Der Grund, warum Leberkranke leichter Lävulose ausscheiden als Dextrose, ist wohl der, dass ausser der Leber auch die Körperzellen in weitgehendem Masse die Fähigkeit besitzen, Dextrose in (Muskel-) Glykogen umzuwandeln; für Lävulose trifft dies offenbar in geringerem Grade zu.

Die zahlreichen Nachprüfungen der Mitteilung von Strauss und Sachs ergaben verschiedene Resultate nur in bezug auf die Höhe des Prozentsatzes von Leberkranken, welche auf 100 g nüchtern Lävulose zur Ausscheidung kommen lassen. Samberger, Ferrannini, Halasz, Sabolowski, Lépine, Bruning, Filippi (Hunde) stimmen dem diagnostischen Wert der Methode bei, während sich Landsberg, de Rossi, Schlesinger, Burgerhout mehr reserviert verhalten; Strauss kommt bei Berücksichtigung aller bei gleichen Bedingungen angestellten Versuche der Literatur zum Schluss, dass 80 pCt. der Leberkranken alimentäre Lävulosurie zeigen. Hohlweg vermochte auch experimentell darzutun, dass geschädigte Lebern leichter Lävulosurie geben, als gesunde (Kaninchen).

Wir geben im folgenden unsere Resultate wieder, erhalten an 25 Leberkranken und 11 klinisch Lebergesunden. In jedem Fall reichten wir 100 g Lävulose im Tee eine halbe Stunde vor dem Frühstück und untersuchten den Urin der nächsten Stunden auf Zucker mittels zweimaliger Polarisation (vor und nach dem Vergären) und Reduktionsproben.



a) Leberkranke.

Diagnose	Nach Einnahme	Urin	Nyl.	Pol. in Grad	Pol. in Grad vergoren	Differenz Grad	Läv. abs.	Total	Bemerkungen
S., Zirrhose	4 Std.	220	+	— 0,52	— 0,08	— 0,44	0,4		
	8 „	130	+	— 0,84	— 0,10	— 0,74	0,4	0,8	+
	12 „	70	—	—	—	—	—		
W., Zirrhose	4 „	100	—	—	—	—	—		
	8 „	90	—	—	—	—	—		
	12 „	120	—	—	—	—	—	0	—
W., Carcinoma pancr.	4 „	210	++						
	8 „	135	++						
	12 „	205	+	Quantitative Bestimmung fehlt.					
	24 „	340	+						
	48 „	?	—					?	+
W., Stauungsleber	4 „	120	schw. +	— 0,27	— 0,10	— 0,17	0,09		
	8 „	230	—	— 0,12	— 0,13	— 0,01	—		
	11 „	240	—	—	—	—	—	0,09	—
St., Tb. pulm., Fettleber	2 „	90	schw. +	— 0,16	— 0,12	— 0,04	0,02		
	6 „	140	schw. +	— 0,30	— 0,08	— 0,22	0,15		
	9 „	200	—	—	—	—	—	0,14	+
F., Zirrhose	2 „	170	+	— 0,16	— 0,00	— 0,16	0,13		
	4 „	110	+	— 0,07	— 0,08	+ 0,01	0		
	6 „	90	—	— 0,07	— 0,03	— 0,04	0	0,13	+
F., Pneumonie, Ikterus	2 „	190	schw. +	— 0,04	— 0,05	+ 0,01	0		
	4 „	140	schw. +	— 0,04	— 0,03	— 0,01	0		
	6 „	120	+	— 0,05	— 0,04	— 0,01	0		
	8 „	110	+	— 0,08	— 0,02	— 0,06	Spur	Spur	—
S., Pneumonie, Ikterus	2 „	215	++	— 0,29	— 0,03	— 0,06	0,27		
	4 „	220	—	— 0,08	— 0,04	— 0,04	0		
	6 „	160	—	— 0,04	— 0,05	+ 0,01	0	0,27	+
R., Myodegen. Stauung	2 „	230	—	—	—	—	0		
	4 „	70	+	— 0,37	— 0,05	— 0,32	0,11		
	6 „	60	+	— 0,38	— 0,05	— 0,33	0,11	0,22	+
B., Ict. cat.	2 „	25?	+	— 0,91	— 0,03	— 0,88	0,11?		
	4 „	60	schw. +	Gärung negativ			0		
	6 „	190	—	idem.			0	0,11	+
M., Ikterus, Gr. Leber	2 „	150		Gärung 0,52 pCt.			0,78		
	4 „	200		„ 0,06 „			0,12		
	6 „	200		„ 0,02 „			0,04	0,94	+
H., Gr. Leber	2 „	125	schw. +	— 0,09	— 0,01	— 0,08	Spur		
	4 „	410	—	—	—	—	0		
	6 „	320	—	—	—	—	0	Spur	—
D., Zirrhose	2 „	?	—	—	—	—	0		
	4 „	230	+	— 0,21	— 0,18	— 0,03	Spur		
	6 „	180	+	— 0,18	— 0,13	— 0,05	Spur	Spur	—
E., Zirrhose	2 „	70	+	— 0,01	— 0,03	+ 0,02	0		
	4 „	120	+	— 0,08	— 0,04	— 0,04	Spur		
	6 „	130	+	— 0,12	— 0,07	— 0,05	Spur	Spur	—
R., Pericardit. Stauung	2 „	60	—	—	—	—	0		
	4 „	70	—	—	—	—	0		
	6 „	?	—	—	—	—	0	0	—
B., Vit. cordis Stauung	2 „	110	—	Gärung negativ			0		
	4 „	90	—	idem			0		
	6 „	130	—	idem			0	0	—
F., Lues hep.	2 „	140	schw. +	— 0,07	— 0,08	+ 0,01	0		
	4 „	100	—	—	—	—	0		
	6 „	100	—	—	—	—	0	0	—
St., Polycyth., Gr. Leber	2 „	100	+	— 0,08	— 0,00	— 0,08	Spur		
	4 „	100	schw. +	— 0,08	— 0,02	— 0,06	Spur		
	6 „	100	—	— 0,07	— 0,10	+ 0,03	0	0(Sp.)	—

Diagnose	Nach Einnahme	Urin	Nyl.	Pol. in Grad	Pol. in Grad vergoren	Differenz Grad	Läv. abs.	Total	Bemerkungen
J., Zirrhose	2 Std.	30?	schw. +	Gärung negativ			0		
	4 „	80	+	„ 0,38 pCt.			0,30		
	6 „	110	+	„ 0,21 „			0,23	**0,53**	+
M., Lues hep.	6 „	Alle Prob.	—	—	—	—	0	**0**	—
C., Zirrhose	2 „	50	+	Gärung 0,2 pCt.			0,1		
	4 „	120	+	„ 1,0 „			1,2		
	6 „	160	+	„ 0,1 „			0,2	**1,5**	+
H., Zirrhose	6 „	100?	++	„ 0,2 „			0,2	**0,2**	+
U., Zirrhose	2 „	60	++	„ 0,1 „			0,6		
	4 „	150	+	„ 0,2 „			0,3		
	6 „	110	+	„ 0,1 „			0,1	**1,0**	+
St., Tum. hep.	2 „	?	schw. +	Gärung negativ			0		
	4 „	70	schw. +	idem			0		
	6 „	110	—	idem			0	**0**	—
B., Chron. Ikt., Tumor	2 „	50?	+	— 0,22	— 0,06	— 0,16	0,08		
	4 „	40?	+	— 0,25	— 0,02	— 0,23	0,1		
	6 „	40?	+	— 0,18	— 0,09	— 0,09	Spur	**0,18**	+

b) Lebergesunde.

Diagnose	Nach Einnahme	Urin	Nyl.	Pol. in Grad	Pol. in Grad vergoren	Differenz Grad	Läv. abs.	Total	Bemerkungen
F., Carcinoma oesoph.	2 Std.	30?	++	Gärung 1,2 pCt.			0,3		
	4 „	50	++	„ 0,9 „			0,4		
	6 „	40	schw. +	„ negativ				**0,7**	+
St., Tb. pulm.	2 „	90	+	— 0,16	— 0,05	— 0,11	Spur		
	6 „	140	+	— 0,28	— 0,07	— 0,13	Spur		
	9 „	200	—	— 0,08	— 0,08	— 0,00	0	**Spur**	—
Kl., Pneumon.	2 „	90	schw. +	Gärung negativ			0		
	4 „	100	schw. +	idem			0		
	6 „	120	+	—	—	—	0	**0**	—
M., Ischias	2 „	80	—	— 0,25	— 0,03	— 0,22	0,08		
	12 „	270	+	—	—	—	0	**Spur**	—
R., Bronch. chron.	2 „	100	schw. +	Gärung negativ			0		
	4 „	70	schw. +	idem			0		
	6 „	40	—		—		0	**0**	—
G., Varicen	2 „	50	+	— 0,09	— 0,07	— 0,02	0		
	4 „	70	—	—	—	—	0		
	6 „	60	—	—	—	—	0	**0**	—
W., Ischias	2 „	90	—	—	—	—	0		
	4 „	110	—	—	—	—	0		
	6 „	100	—	—	—	—	0	**0**	—
E., Anämie		Alle Prob.	—	—	—	—	0	**0**	—
S., Hysterie	2 „	40	schw. +	Gärung negativ			0		
	4 „	120	+	idem			0		
	6 „	130	+	idem			0	**0**	—
E., Tb. pulm.	2 „	100	++	— 0,22	— 0,05	— 0,17	0,08		
	4 „	100	+	— 0,10	— 0,01	— 0,09	Spur		
	6 „	?	—	—	—	—	0	**0,08**	—
A., Tb. pulm.	6 „	230	schw. +	— 0,47	— 0,38	— 0,09	Spur		
	10 „	70	—	— 0,35	— 0,36	— 0,01	0	**Spur**	—

Ueberblicken wir die Resultate, so ergibt sich, dass von den 25 Leberkranken 13 positiv sind, d. h. mehr als 0,1 g Lävulose ausscheiden. Darunter: Zirrhose 7, Tumor 1, Pneumonie, Ikterus 1, Vit. cordis 1, Tb. pulm. 1, Icterus cat. 1, Ikterus, Tumor 1.



Unter den 12 negativen Leberkranken befinden sich: Zirrhose 4, Stauungsleber 3, Tumor 1, Ikterus, Pneumonie 1, Lues hep. 2, Polyzythämie 1.

Nach den einzelnen Affektionen geordnet:

Zirrhosen	11	positiv	7
Tumor	3	"	2
Stauungleber . . .	4	"	1
Ikterus, Pneumonie .	2	"	1
Lues hep.	2	"	0
Tb. pulm., Fettleber .	1	"	1
Icterus cat.	1	"	1
Polyzythämie . . .	1	"	0

Von den 11 Lebergesunden ist nur 1 pos. (Carc. oesophagi).

Wie auch andere Autoren fanden wir also ein fast ausschliessliches Vorhandensein von alimentärer Lävulosurie bei klinisch Leberkranken; unter diesen in etwa 50 pCt. der Fälle, besonders häufig bei Zirrhosen.

Ferner können wir die Angaben von Hohlweg bestätigen, indem sich zeigt, dass Kaninchen, welchen der Duct. choledochus unterbunden wird, weniger tolerant sich verhalten gegenüber zugeführter Lävulose als nicht operierte Tiere von gleichem Gewicht.

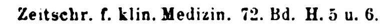
Für normale Tiere liegt die Ausscheidungsgrenze bei 30 g. Wir gaben jedesmal diese Menge mit der Schlundsonde ein und untersuchten den Urin der nächsten 36 Stunden.

Nr.	Nach Operation	Urin	Nyl.	Pol. in Grad	Pol. in Grad vergoren	Differenz Grad	Läv. abs.
1.	3 Tage	90	—	— 0,07	— 0,10	+ 0,03	0
	7 "	110	++	— 0,13	— 0,08	— 0,05	Spur
	8 " †	190	+	— 0,42	— 0,13	— 0,29	0,26
2.	2 "	230	schw. +	— 0,08	— 0,09	+ 0,01	0
	7 "	130	++	— 0,35	— 0,14	— 0,21	0,13
		100	++	— 0,41	— 0,02	— 0,39	0,19
3.	3 "	240	schw. +	— 0,03	— 0,05	— 0,02	0
		150	+	— 0,15	— 0,03	+ 0,12	0,09 (Sp.)

Man sieht, dass die Unterbindung des Ductus choledochus einen messbaren Unterschied hervorbringt in bezug auf die Fähigkeit der Tiere Lävulose zu verbrennen, wenn er auch im letzten Fall recht gering ist.

Bei experimenteller P-Vergiftung konnten wir ebenso verminderte Toleranz konstatieren. Das Kaninchen schied auf 30 g unter gewöhnlichen Bedingungen keinen Zucker aus. Nachdem es an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 mg P (Ol. phosphorat.) injiziert bekommen hatte, ergab die Untersuchung des Urins 4 Tage nach der letzten Injektion:

Menge 150: Nyl. ++. Pol. —0,21. Pol. verg. —0,05. Diff. —0,16°. Läv. abs. **0,12** g.





Entsprechend den Kenntnissen, welche man über Glykogenbildner gesammelt hat, wurde nun auch versucht, die **Galaktose** als funktionelles Diagnostikum bei Leberkranken einzuführen, zuerst von **Bauer**.

Wir haben an verschiedene Fälle nüchtern 20 g Galaktose verabreicht entsprechend den Angaben des Autors und den Urin der nächsten Stunden auf Reduktion, bei positivem Trommer auch auf sein Drehungsvermögen untersucht. Die Drehungswerte mit 0,62 multipliziert geben dann die absoluten Zahlen für Galaktose.

Unsere Untersuchungen betrafen 8 Leberkranke und 8 klinisch Lebergesunde.

a) **Lebergesunde.**

Diagnose	Nach Einnahme	Urin	Nyl.	Trommer	Pol. in Grad	Galakt. abs.
G., Multiple Sklerose	2 Std.	150	—	—	—	0
	4 „	270	—	—	—	0
	6 „	270	—	—	—	0
T., Typhus fieberfrei	2 „	20?	—	—	—	0
	4 „	60	—	—	—	0
	6 „	60	schw. +	—	—	0
H., Chlorose	2 „	70	—	—	—	0
	4 „	220	+	—	—	0
	6 „	200	—	—	—	0
W., Pneumonie	2 „	220	—	—	—	0
	4 „	315	—	—	—	0
	6 „	100	—	—	—	0
E., Tb. pulm.	2 „	120	—	—	—	0
	4 „	90	—	—	—	0
	6 „	80	—	—	—	0
St., Tb. pulm.	2 „	40	schw. +	—	—	0
	8 „	110	schw. +	—	—	0
A., Tb. pulm.	6 „	100	++	+	+ 0,98	0,6 g
S., Pneumonie	3 „	200	—	—	—	0
	6 „	180	—	—	—	0

b) **Leberkranke.**

Diagnose	Nach Einnahme	Urin	Nyl.	Trommer	Pol. in Grad	Galakt. abs.
F., Lues hep.	2 Std.	90	schw. +	—	—	0
	4 „	180	—	—	—	0
	6 „	130	—	—	—	0
H., Myodegen.	3 „	320	—	—	—	0
Stauung	6 „	200	schw. +	—	—	0
W., Vit. cord.	3 „	30?	—	—	—	0
Stauung	6 „	310	—	—	—	0
S., Zirrhose	3 „	80	—	—	—	0
	6 „	80	—	—	—	0
S., Zirrhose?	3 „	100	schw. +	—	—	0
Tb. hep?	6 „	150	schw. +	—	—	0
E., Cholelith.	3 „	300	+	+	+ 0,27	0,4 g
	6 „	150	++	+	+ 0,17	0,1 g
M., Morbus Banti	3 „	150	—	—	—	0
	6 „	210	—	—	—	0
G., Tuberc. pulm.	3 „	160	+	—	—	0
(Amyloid)	6 „	100	schw. +	—	—	0



Von den Lebergesunden führte eine Phthise zu einem positiven Ergebnis, von den Leberkranken auffallenderweise nur 1 Fall mit Cholelithiasis, während Fälle mit Banti, Zirrhose negativ sind.

Diese Resultate stimmen nicht überein mit denjenigen der alimentären Lävulosurie. Die Galaktose scheint nach unseren Untersuchungen wenig geeignet, zur Verbesserung der Diagnostik von Leberaffektionen beizutragen.

Der Lävulose kommt aber ohne Zweifel ein gewisser Wert zu, wenn sie über die Art der Leberaffektion auch nur unsichere Anhaltspunkte liefert.

III. N-haltige Körper.

Wir werden im Folgenden die Physiologie und Pathologie der 3 Körper: Harnstoff, Ammoniak und Aminosäuren näher besprechen:

Seit den Versuchen von Schröder, Hofmeister u. a. darf man annehmen, dass die erwähnten 3 Stoffe in naher Beziehung zu einander stehen und zwar so, dass Ammoniak und Aminosäuren gewissermassen als Nährmaterial aufzufassen sind für den sich bildenden Harnstoff.

Der einzige Ort, für den eine Bildung von Harnstoff bis jetzt erwiesen werden konnte, ist die Leber, und daraus erklärt sich die Bedeutung, welche Aminosäuren und NH_3 gerade für Lebererkrankungen haben.

Man stellt sich vor, dass die beiden Stoffe als Abbauprodukte des Eiweissstoffwechsels der Leber zugeführt werden und dort eine Umwandlung in Harnstoff erfahren; eine funktionell untüchtige Leber würde diesen Ansprüchen nur in beschränktem Masse nachkommen, und man hätte also bei Leberaffektionen eine vermehrte Ausscheidung von Ammoniak und Aminosäuren zu erwarten auf Kosten des Harnstoffs.

Durch viele Arbeiten suchte Pawlow, Nencki und ihre Mitarbeiter für das Ammoniak die Richtigkeit dieser Idee zu beweisen, indem sie entsprechend den Minkowskischen Versuchen die Leber funktionell ausschalteten durch Anlegung einer Eckschen Fistel und konstatierten, dass der Ammoniakgehalt des arteriellen Blutes steigt und dem Blut der V. Portae gleichkommt, während sonst im arteriellen Blut 3—4mal weniger Ammoniak zu finden war (vgl. Cohnheim). Die Tiere gehen nach kurzer Zeit zu Grunde unter den Erscheinungen schwerster Intoxikation, wie die Autoren annahmen, von karbaminsaurem Ammoniak. Es haben diese Mitteilungen allerdings keine allgemeine Anerkennung gefunden. Von älteren Autoren wurde besonders die Methodik des Ammoniaknachweises im Blut kritisiert (Biedl und Winterberg), auch nach der Arbeit von Horodynski, welcher solche Einwände zu entkräften suchte und in neuerer Zeit (Freund) wurde die beobachtete Vermehrung des Pfortaderbluts an Ammoniak gegenüber dem arteriellen Blut direkt



in Abrede gestellt. Der Harnstoffgehalt sank bei den Eckschen Hunden bis auf 77 pCt. des im Urin ausgeschiedenen N.

Aehnlich verhielt man sich bisher den Aminosäuren gegenüber. Die sehr zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand zeigen, dass bei Verfütterung von Aminosäuren bei Normalen der Harnstoff entsprechend ansteigt (Schulzen u. Mencke, Knierim, Salkowski, Abderhalden, Friedmann, Stolte u. A.) und erst dann Aminosäuren als solche zur Ausscheidung gelangen, wenn sie in sehr grossen Mengen dargereicht werden (Abderhalden). Andererseits sind die Befunde über Tyrosin und Leuzin bei Lebererkrankungen in der Literatur ziemlich häufig, und Abderhalden gibt an, dass bei Eckschen Hunden Aminosäuren beständig im Urin zu finden sind. Also wäre der Kreis der Beweisführung geschlossen und alle die Versuche berechtigt, welche darauf hinzielen, eine kranke Leber dadurch zu erkennen, dass man die Ansprüche an die Leberfunktionen steigert, Aminosäuren in grossen Mengen verfüttert und bei positiven Fällen erwartet, dass ein gewisser Teil der Umwandlung in Harnstoff entgeht.

1. Methodisches.

a) Harn.

Harnstoff. Die gebräuchlichste Methode zu seiner quantitativen Bestimmung ist gegenwärtig wohl diejenige von Mörner-Sjöqvist. Auch wir haben sie zu unseren Untersuchungen benützt und zwar in der Modifikation von Spiro, die sich als sehr praktisch und exakt erwiesen hat.

Allerdings kann sie nicht als das Ideal einer Methode betrachtet werden, denn sie gibt nachgewiesenermassen zu hohe Werte. Die Hippursäure spielt unter gewöhnlichen Verhältnissen eine zu geringe Rolle, als dass ihre Anwesenheit den Wert der Methode beeinträchtigen könnte. Unangenehm sind aber die Aminosäuren, welche nach den Angaben von Glässner zu einem grossen Teil in den Aether-Alkoholextrakt übergehen. Erst seit kurzer Zeit, seit dem wiederholten Hinweis von Embden hat man anerkannt, dass auch im normalen Harn Aminosäuren sich vorfinden und etwa 3—4 pCt. betragen. Unter diesen Umständen sind die Fehler zwar noch gering, fallen aber viel mehr ins Gewicht, wenn es gleichzeitig darauf ankommt, verminderten Harnstoff in Urinen nachzuweisen, welche auch viel Aminosäuren enthalten. In solchen Fällen hat man die gefundenen Harnstoffwerte mit grosser Vorsicht aufzufassen.

Ammoniak. Gleichzeitig mit dem Harnstoff bestimmt man auch bequem das Ammoniak. Die Kontrollen stimmen gut, es bedeutet diese Bestimmungsart für die Klinik eine wertvolle Erleichterung gegenüber der Methode von Schlösing.



Aminosäuren. Gerade auf diesem Gebiet hat sich deutlich gezeigt, wie sehr wissenschaftlicher Fortschritt von der Methodik abhängig ist.

Eine Methode, welche die Aminosäuren selbst dem Untersucher in die Hände gibt und damit es ermöglicht, sich von ihrer Reinheit zu überzeugen, ist diejenige von Fischer, welche darauf beruht, dass β-Naphthalinsulfochlorid mit Aminosäuren kristallinische gut charakterisierte Verbindungen bildet. Leider liegt in der Methode neben den bemerkenswerten Vorteilen manches Nachteilige. Vor allem ist die praktische Ausbeute doch recht mangelhaft (im besten Falle 80 pCt.), auch bei Verwendung der verschiedenen Modifikationen von Ignatowski, Fr. Erben und Embden.

Die Naphthylisozyanamethode (Neuberg) hat sich nicht bewährt, weil die verschiedenen Aminosäuren verschieden leicht mit der Verbindung reagieren, sodass hier die Ausbeute noch beträchtlich hinter der zurücksteht, welche man mit β-Naphthalinsulfochlorid erhält (Hirschstein).

Grosser Beliebtheit erfreuen sich alle die Methoden, welche mit Phosphorwolframsäure arbeiten (Pfaundler, Glässner). Ein grosser Nachteil ist aber wieder der, dass in den Aminosäurenfraktionen noch andere Körper mitbestimmt werden. Mit den Diaminosäuren im Phosphorwolframsäureniederschlag ein Teil der Harnsäure, mit den Monoaminosäuren im Filtrat die Hippursäure und Oxyproteinsäure. Immerhin ist die Methode theoretisch sehr schön kombiniert und auch einfach.

Wir haben mit Formoltitration gearbeitet; die Methode beruht darauf, dass Formol mit den NH_2-Gruppen der Aminosäuren Verbindungen eingeht, welche ihrerseits neutral reagieren, und so die sauren Eigenschaften der Karboxylgruppen zum Vorschein kommen lässt. — Man versetzt 50 ccm Urin mit 1,5—1 g $Ba(OH_2)$, 10 ccm Alkohol, um das Schäumen zu vermindern und leitet einen kräftigen Luftstrom hindurch. Das Ammoniak wird unter den gegebenen Bedingungen in Freiheit gesetzt und kann in der vorgelegten H_2SO_4 titrimetrisch bestimmt werden. — Wir überzeugten uns davon, dass im Verlauf von 3—4 Stunden auch aus stark ammoniakhaltigen Urinen das Ammoniak vollständig ausgetrieben wird, und dass keine Fehler entstehen durch Spaltung von Harnstoff. Eine Harnstofflösung mit 1,5 g Baryt versetzt, liefert auch nach 12 Stunden nur Spuren Ammoniak.

Die in den hohen Zylindern zurückgebliebene Flüssigkeit ist stark getrübt durch $BaCO_3$ und andere Baryum-Fällungen (Eiweiss, Phosphate usw.); man spült quantitativ in ein Kölbchen über, füllt mit dest. Wasser auf 100 bzw. 250 auf, schüttelt kräftig und lässt 1 bis mehrere Stunden stehen. Die Verdünnung hat auf den Verlauf der Formoleinwirkung keinen nachteiligen Einfluss. Dann wird filtriert, zweckmässig durch ein doppeltes Filter; vom klaren Filtrat braucht man 40 bzw. 100 ccm zur Neutralisation mit Rosolsäure, das gleiche Quantum zur Formoltitration mit Phenolphthalein als Indikator.



Es bildet die Rosolsäuretitration den einzigen heiklen Punkt in der ganzen Bestimmung. Vor allem zwei Dinge können hindernd sein. Einmal starke Eigenfarbe des Urins; es empfiehlt sich hierbei mit Wasser zu verdünnen, unter Umständen noch Kontrollösungen (neutr.) mit Rosolsäure, Bismarckblau, Methylviolett zu Hilfe zu nehmen. Man wird auf diese Art immer zum Ziele kommen. Sehr unangenehm wirkt die Anwesenheit von Salzen, welche genaues Titrieren unter Umständen ganz verunmöglicht und sich sogleich kenntlich macht an der unscharfen Umschlagsgrenze. Es ist diese Erscheinung immer ein Zeichen dafür, dass zu wenig Baryt verwendet wurde und ein Teil der Salze der Fällung entgangen ist. Aus diesem Grunde nehmen wir eher mehr als 1,5 g; nach der Zeit von 3 Stunden ist auch überschüssiges Baryt in $BaCO_3$ umgewandelt und bleibt im Niederschlag zurück. — Bei der Bestimmung der Neutralitätsgrenze gibt man mit Vorteil zuerst etwas zuviel $N/_5$ HCl zu, um dann mit $N/_5$ NaOH zurückzutitrieren. Die erste deutliche bleibende Rotfärbung zeigt die Grenze an.

Zu dem zweiten Quantum Filtrat fügt man einige Tropfen alkoholische Phenolphthaleinlösung, dann die nun bekannte Menge $N/_5$ HCl, welche die rote Farbe zum Verschwinden bringt und 10 ccm neutralisiertes Formol, Das käufliche Formol reagiert sauer; man hält sich bei der Neutralisation (Phenolphthalein) an die erste auftretende Rosafärbung. — Hieraufschüttelt man leicht um, und titriert die entstandene Säuerung mit $N/_5$ NaOH bis zum Auftreten der stark roten Farbe.

Bei Verwendung von 50 ccm Urin, einem Spülkölbchen von 250 ccm enthalten 100 ccm Urin 14 . x mg Aminosäuren-N, wobei x die verbrauchte Menge $N/_5$ NaOH in ccm.

Ausser den erwähnten technischen Schwierigkeiten, die sich aber stets überwinden lassen, haben wir bei sehr vielen Bestimmungen nichts Nachteiliges gesehen. Die Genauigkeit der Kontrollen ist eine weitgehende; wir haben als zulässigen Fehler die Differenz von 0,2 ccm $N/_5$ NaOH angenommen; dies entspricht bei den zuletzt angeführten Mengen $0{,}2 \times 14 = 2{,}8$ mg Aminosäuren-N; auf die Tagesmenge von 2000 berechnet 56 mg N. Der erhaltene Fehler wäre also im schlimmsten Falle 28 mg.

Wie wir schon früher hervorgehoben haben, gibt Tyrosin zu hohe Werte. Der oxydierte Benzolring an sich dürfte sauren Charakter haben. Phenylalanin lässt sich, wie wir uns überzeugen konnten, exakt titrieren. — Weitere Angaben finden sich in der Arbeit von Frey und Gigon.

b) Blut.

Wir benutzten zum Enteiweissen die Fällungsmethode von Michaelis und Rona mit Ferr. oxydat. In einem mit Fluornatrium bestrichenen Kölbchen fängt man das Blut direkt auf, und bestimmt seine Menge durch Wägung. Hierauf verdünnt man es in einem grossen (!) Kolben



mit der 10 fachen Menge Wasser und setzt unter beständigem Schütteln das Eisenhydroxyd zu, welches ebenfalls mit Wasser verdünnt wurde. Auf 1 g Kaninchenblut nahmen wir 2,5—3 g unverdünntes Eisenhydroxyd, beim Hund und Menschen etwas mehr; zum Verdünnen sowohl des Bluts als der Eisenlösung benutzten wir regelmässig im ganzen einen Liter Aqua dest.

Ist die Mischung hergestellt, so hält man die Flüssigkeit noch etwa 10 Minuten in ständiger Bewegung, setzt hierauf 1 g feinpulverisiertes $MgSO_4$ zu und schüttelt heftig während weiterer 2 Minuten. Das Eisen, beladen mit koagulablem Eiweiss und einem Teil der Albumosen und Peptone fällt sodann grobflockig nieder und gibt ein wasserklares Filtrat.

Wenn die Methode nicht tadellos gelang, so mussten wir es stets dem mangelhaften Schütteln zuschreiben. Ein recht grosses Gefäss (über 2 Liter) ist unbedingt notwendig, damit die sich bildende Schaummenge das Schleudern der Flüssigkeit nicht beeinträchtigt. Ist das Filtrat noch rötlich gefärbt, so korrigiert man leicht durch Zusatz weniger Kubikzentimenter der Eisenlösung und schüttelt bis zur Ausflockung. Das Filtrat wird schwach angesäuert (Acid. acet.) und im Vacuum eingeengt (Wasserbad bei nicht mehr als 40°); in unseren Versuchen meist auf 100 ccm. Darin bestimmten wir den N (Rest-N), Ammoniak, Aminosäuren-N wie im Urin; die Formoltitration ist sehr angenehm wegen der Farblosigkeit der Flüssigkeit. Bei Zusatz von 0,1116 g Glykokoll zu 50 ccm Kaseinlösung fanden wir wieder 0,1162 g, also 4,6 mg zu viel; mit solchen Fehlern hat man also zu rechnen.

Wie wir uns überzeugten, entfärbt Formol auch eine alkalische Lösung (Phenolphthalein) von Wittepepton. Wir haben deshalb, um Irrtümern zu begegnen, jedesmal mit 4 proz. Tanninlösung (Tannini purris. p. analys. Merck) die Anwesenheit von Albumosen und Peptonen festzustellen gesucht, welche eine zu grosse Menge Aminosäuren hätte vortäuschen können.

2. Verhältnisse beim Normalen.

Vor der Besprechung pathologischer Zustände scheint es uns angezeigt, einen Blick zu werfen auf den Einfluss, welchen verschiedene Ernährungsbedingungen auf die Ausscheidung von Harnstoff, Ammoniak und Aminosäuren beim Normalen besitzen.

Die Kohlehydrate kommen hier wohl nicht wesentlich in Betracht; als leicht verbrennliche Stoffe können sie allenfalls den N-Stoffwechsel als ganzes herabsetzen, qualitative Aenderungen vermögen sie aber nicht herbeizuführen.

Anders das Fett. Von direkten Beziehungen im Sinne einer Umwandlung kann allerdings wohl nicht gesprochen werden, als Säurebildner ist Fett aber von grosser Bedeutung für die Menge des im Urin ausgeschiedenen Ammoniaks.



Der Körper ist dauernd bestrebt, die schwache Alkalität des Bluts und der Gewebe auf gleicher Höhe zu erhalten und als Regulator dieses Zustandes steht das Ammoniak zur Verfügung. Jeder Einfluss, der einerseits zu einer erhöhten Säuerung führen könnte, wie also auch hier grosse Mengen resorbierter Fettsäuren, anderseits zu einer direkten Verarmung der Gewebe an fixen Alkalien, wie es nach profusen Diarrhöen vorkommt (Czerny, Hijmans) ruft eine vermehrte Ammoniakbildung hervor. Die relative Harnstoffzahl muss dabei natürlich sinken.

Die Herbivoren verhalten sich dabei etwas anders. Die Untersuchungen von Walter, Eppinger, Spiro haben gezeigt, dass ihnen dieses Schutzmittel in geringerem Masse zur Verfügung steht als dem Fleischfresser, und sie z. B. gegen experimentelle Säureintoxikationen viel widerstandsloser erscheinen lässt. Der Grund zu diesem verschiedenen Verhalten liegt nach Eppinger in der N-armen Nahrung der Pflanzenfresser und es gelang dem Autor, Kaninchen auch sehr resistent zu machen gegenüber Säurezufuhr durch konsequente Eiweissfütterung oder subkutane Injektionen von Harnstoff und Aminosäuren (vergl. Pohl und Münzer, Bönniger und Mohr); ferner konnte er zeigen, dass Hunde nur unter Beibehaltung ihrer N-reichen Kost der Säureintoxikation entgehen.

Ueber den Einfluss von Fett auf die Aminosäureausscheidung gibt die nachstehende Tabelle Aufschluss.

	Zufuhr in g			Aminos.-N	
	Eiweiss	C. H.	Fett	abs.	% Urin-N
1.	92	230	92	0,14	2,0
	91	215	235	0,25	2,7
2.	97	219	49	0,30	2,1
	103	290	397	0,31	2,8

Im ersten Fall folgt auf Zulage von Fett eine Vermehrung des ausgeschiedenen Aminosäuren-N; die Differenz ist aber recht gering, und Tabelle II, wo trotz der grossen Verschiedenheit der zugeführten Menge Fett die Aminosäurenzahl fast dieselbe geblieben ist, zeigt deutlich, dass solche Schwankungen aus anderen, individuellen Ursachen heraus erklärt werden müssen. Die Aminosäurenausscheidung ist also unabhängig von Fettzufuhr.

Bei der Einwirkung von Eiweiss auf die erwähnten 3 Körper hat man zu unterscheiden zwischen Zufuhr von nichtabgebautem Eiweiss (z. B. Fleisch) und Zufuhr von dessen Aminosäuren.

Fleischnahrung lässt Harnstoff und Ammoniak bekanntermassen gleichmässig in die Höhe gehen; das Verhältnis Ammoniak : Harnstoff : N ändert sich nicht wesentlich. Die Erhöhung der Harnstoffzahl ist ohne weiteres verständlich und für die Beurteilung der Ammoniakwerte muss beachtet werden, dass nach den Untersuchungen von Schitten-

helm weder Harnstoff noch Ammoniaksalze beim Hund die ausgeschiedene Ammoniakmenge in die Höhe treiben; also nicht die N-Zufuhr allein ist es, welche die Ammoniaksteigerung verursacht, sondern offenbar die Anwesenheit anorganischer Säuren (H_2SO_4, H_3PO_4), welche bei der Verbrennung des Eiweisses entstanden sind. Es handelt sich um eine physiologische Azidose, was auch deutlich aus Versuchen hervorgeht, die von D. Gerhardt und Schlesinger angestellt wurden. Bei rein animalischer Kost bekamen die Autoren eine Ammoniakausscheidung bis zu 3,3 g; sobald aber zugleich $NaHCO_3$ gegeben wurde, ging sie zurück und war durch mehrtägige Zufuhr bis auf 0,8 g herunterzudrücken, auf einen normalen oder unternormalen Wert.

Bei der Stellung, welche die Aminosäuren im Stoffwechsel der Eiweisskörper einnehmen, war es von Wichtigkeit festzustellen, ob die Menge des zugeführten Eiweisses die Grösse der Aminosäurenausscheidung bestimmt oder nicht.

Es ist diese grundlegende Frage schon von verschiedener Seite angefasst worden, aber nie mit überzeugendem Resultat. Es mag dies an der Schwerfälligkeit der Methodik gelegen haben, welche Reihenuntersuchungen, auf die es hier ankommt, sehr erschwerte.

	Zufuhr in g			Urin-N	Aminos.-N		
	Eiweiss	C. H.	Fett		abs.	% Urin-N	% Nahrungs-N
1.	51	238	69	11,7	0,29	2,4	3,5
	212	303	114	20,7	0,32	1,5	0,9
2.	88	354	90	10,9	0,47	4,3	3,3
	134	279	101	16,7	0,50	2,9	2,3
3.	92	230	92	7,0	0,14	2,0	0,9
	151	312	142	10,6	0,20	1,8	0,8

Die untersuchten 3 gesunden Personen zeigen in ihren absoluten und relativen Werten individuell ziemlich grosse Unterschiede. 0,5 g war der höchste Wert, den wir überhaupt beim Normalen erhalten haben und dürfte somit als obere Grenze aufzufassen sein; andererseits erhielten wir nie weniger als 0,1 g in der pro die ausgeschiedenen Urinmenge.

Auf die gesteigerte Eiweisszufuhr hin sieht man die absolute Menge überall ein wenig ansteigen, doch steht diese Mehrausscheidung offenbar in keiner direkten Abhängigkeit von dem mit der Nahrung mehr aufgenommenen N. Es geht dies deutlich aus dem Verhalten der relativen Zahlen $\frac{\text{Aminos.-N}}{\text{Urin-N}}$ und $\frac{\text{Aminos.-N}}{\text{Nahrungs-N}}$ hervor, welche stets heruntergehen, am stärksten im ersten Fall, wo die Eiweisszufuhr in grossen Grenzen variiert wurde.

Im Gegensatz zum Harnsäurestoffwechsel ist also die Menge des „exogenen“ Aminosäuren-N nur gering gegenüber dem „endogenen“ Wert, welcher der Totalmenge fast gleichzusetzen ist. Einen weiteren



Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme geben folgende Versuche. Wir schränkten die N-Zufuhr aufs äusserste ein, ohne den Körper aber hungern zu lassen, indem wir darauf Bedacht nahmen, in Form von Fett und Kohlehydraten genügend Kalorien zuzuführen. Nach Gigon stellten wir einen Speisezettel zusammen, der pro die maximal 5 g N enthielt. Die damit erhaltenen Resultate sind folgende:

	N	Aminos.-N			Ammoniak-N		
		abs.	% Urin-N	% Nahrungs-N	abs.	% Urin-N	
1.	15,8	0,47	2,9	—	1,05	6,6	Gemischte Kost
	9,8	0,43	4,4	8,6	1,3	13,2	Kost Gigon
	6.9	0,37	5,3	7,4	0,8	11,9	„ „

Bei einem zweiten Patienten wurde der Aminosäuren-N der Vorperiode leider nicht bestimmt.

	N	Aminos.-N			Ammoniak-N		
		abs.	% Urin-N	% Nahrungs-N	abs.	% Urin-N	
2.	8,3	0,2	3,6	5,8	0,6	7,6	Kost Gigon
	6,7	0,3	5,0	7,0	0,5	7,8	„ „

Bei beiden absolute Werte von normaler Höhe, die beim ersten Fall zwar etwas zurückgehen (100 mg), aber doch an dem regelmässigen Ansteigen der Verhältniszahl $\frac{\text{Aminos.-N}}{\text{Urin-N}}$ erkennen lassen, dass sie durch die stark reduzierte N-Zufuhr nur wenig beeinflusst wurden.

Es besteht keine direkte Beziehung des Aminos.-N zur Menge des aufgenommenen und ausgeschiedenen N. Immerhin erscheint seine Menge bei N-reicher Kost etwas grösser als bei N-armer Diät (vgl. Landau, Samuely).

Der Bedeutung Rechnung tragend, welche dieser Befund für die Auffassung der physiologischen Verhältnisse der Aminosäuren überhaupt besitzt, haben wir nun die Stickstoffzufuhr insofern anders gestaltet, als an Stelle von nicht abgebautem Eiweiss, das durch die Darmtätigkeit mehr allmählich in seine Bruchstücke zerlegt und resorbiert wird, die Spaltprodukte selbst verfüttert wurden.

Es sind solche Versuche schon von verschiedenen Seiten unternommen worden, besonders von Abderhalden und seinen Mitarbeitern. Es ergab sich hierbei beim Fleischfresser wie beim Pflanzenfresser übereinstimmend, dass die per os, subkutan, intravenös einverleibten Aminosäuren zum grössten Teil jedenfalls als Harnstoff zur Ausscheidung kommen. Der Hund erwies sich resistenter als das Kaninchen, intravenöse Injektion macht leichter Aminosäurenausscheidung als Zufuhr per os, aus naheliegenden Gründen.



Ferner zeigte sich die interessante Tatsache, welche von allen Autoren (Abderhalden, Brugsch, Plaut u. Reese, Reiss, Schittenhelm und Katzenstein, Stolte, Wohlgemuth, Samuely) hervorgehoben wird, dass Verfütterung von optisch aktiven Aminosäuren jene Komponente besonders leicht zur Ausscheidung kommen lässt, welche dem Organismus fremd ist; l-Alanin wird vom Hunde rascher ausgeschieden als d-Alanin (Abderhalden), und zwar gleichgültig, ob als solches oder mit dem d-Alanin zusammen in der racemischen Form gereicht.

Wir prüften die Angaben nach und verwendeten dazu einmal Glykokoll und andererseits das käufliche racemische Alanin. Die Resultate decken sich mit denjenigen der erwähnten Autoren. In allen Glykokollversuchen kam es so gut wie zu keiner Mehrausscheidung von Aminosäuren, bei sofortigem Ansteigen des Harnstoff-N. Wir geben nur den einen Versuch mit Gigonscher Diät wieder, bei der eine Mehrausscheidung sehr deutlich in Erscheinung treten musste.

N	Aminos.-N		Ammoniak-N		
	abs.	Urin-N	abs.	Urin-N	
		pCt.		pCt.	
6,9	0,37	5,3	0,8	11,9	
7,1	0,47	6,6	—	—	20 g Glykokoll

Es fanden sich 100 mg mehr als am Vortag unter gleichzeitigem Ansteigen des relativen Wertes von 5,3 auf 6,6 g. Diese Menge müssen wir also als bestmögliche Mehrausscheidung ansehen bei Zufuhr von 20 g Glykokoll, entsprechend **2,6 pCt.** der mehreingeführten N-Menge.

Alanin gab jedesmal grössere Ausschläge. Wir erhielten mit 20 g Werte bis 0,98 g (multiple Sklerose), 0,71 g (Rheumat. chron.), 0,82 g (Bronch. chron.) entsprechend einer Mehrausscheidung von 0,73 g, 0,46 g, 0,55 g. Im ersten Fall beträgt die Differenz **23 pCt.** des eingeführten Alanin-N. Es ist diese Tatsache von grosser Wichtigkeit für die Beurteilung von Alaninfütterungsversuchen bei Kranken. Worauf die konstatierten individuellen Verschiedenheiten zurückzuführen sind, vermögen wir nicht sicher zu sagen. Einen gewissen Anhaltspunkt gibt immerhin ein Versuch, bei dem trotz Fütterung von 15 g nur 0,4 g Aminos.-N zur Bestimmung kam. Erst nachträglich stellte es sich heraus, dass irrtümlicherweise die Darreichung auf den ganzen Tag verteilt worden war. Man kann daraus sehen, dass es der plötzliche Ansturm ist, der einen gewissen Teil des Alanins zur Ausscheidung kommen lässt, was bei Anordnung solcher Versuche zu beachten sein wird.

Kaninchen von 2—3 kg wurde ebenfalls Glykokoll eingegeben (Schlundsonde) und der Urin der nächsten 36 Stunden untersucht. Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle:



	N	Aminos.-N		Ammoniak-N		
		abs.	Urin-N	abs.	Urin-N	
			pCt.		pCt.	
1.	1,97	0,05	3,6	0,02	2,0	
	0,71	0,04	5,6	0,03	4,3	
	1,27	0,05	4,0	—	—	
	1,42	0,05	3,6	0,02	2,0	
	1,81	0,18	10,1	0,04	2,0	4 g Glykokoll
2.	0,50	0,01	3,1	0,02	5,9	
	1,30	0,12	9,2	0,03	1,8	4 " "

Die Aminosäuren gehen rasch in die Höhe, nachdem sie bei gleichbleibender Kost sich in nur engen Grenzen gehalten hatten (unter 50 mg) und erreichen 180 mg, 120 mg. In beiden Fällen eine Mehrausscheidung von etwa 100 mg. Die 4 g Glykokoll entsprechend ungefähr 70 mg N; ohne die bei Kaninchen zwar sehr unsicheren Resorptionsverhältnisse zu berücksichtigen, hätte somit etwa **15 pCt.** des zugeführten Glykokolls als solches wieder den Organismus verlassen. Diese Zahl ist auffallend hoch, besonders im Vergleich mit den 2,6 pCt., welche wir beim gesunden Menschen gefunden haben. Der Pflanzenfresser erscheint also bedeutend weniger resistent als ein Organismus, der schon an N-reiche Kost gewöhnt ist. Wir konnten uns an vielen anderen Versuchen von dem konstanten Vorkommen dieser hohen Mehrausscheidung überzeugen.

Die Zahlen für Ammoniak stehen schon vor der Glykokollfütterung absolut und relativ ziemlich hoch. Wir glauben, diesen Umstand nicht auf Zersetzungsvorgänge beziehen zu müssen, welche sich ausserhalb des Körpers abgespielt hätten, denn die Urine wurden stets in der gleichen Weise in einem mit Toluol beschickten Gefäss aufgefangen und am Tage nach der Entleerung verarbeitet. Es scheint uns dies vielmehr mit der Nahrung in Beziehung zu stehen, welche hier aus Hafer, Kleie und Brot bestand, also einem für das Kaninchen N-reichen Material. Zu anderen Zeiten erhielten wir beträchtlich niedrigere Werte, ganz gewöhnlich unter 1 pCt. und in 24 Stunden wenige Milligramm betragend. Damals erhielten die Tiere aber Grünfutter. Durch die Aminosäurenzufuhr scheinen die Werte nicht wesentlich beeinflusst; die Differenzen sind sehr gering (10 u. 20 mg). Wir werden später sehen, dass auch der Mensch auf Zufuhr von Aminosäuren nicht mehr Ammoniak ausscheidet als ohne dieselbe.

3. Pathologische Zustände mit Ausnahme der Leberaffektionen.

Man kann dabei unterscheiden zwischen Krankheiten, bei denen abnorme Bedingungen bestehen für die Nahrungsaufnahme, ferner solchen mit krankhaft verändertem Stoffumsatz und drittens Krankheiten der Niere.

1. Eine Besprechung der ersten Gruppe, der Krankheiten des Magens und des Darms und ihres Einflusses auf die Ausscheidung von Harnstoff, Ammoniak und Aminosäuren ist bis jetzt noch sehr schwierig

und wenig aussichtsreich. Wir haben wohl im Kot einen Anhaltspunkt dafür, wie weit die fermentative Zergliederung der Nährstoffe im Darm gekommen ist, und wie viel unverwertet abgeht, aber über das eigentliche Resorptionsvermögen des kranken Darms, besonders in qualitativer Hinsicht, weiss man eigentlich noch gar nichts Sicheres. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass wichtige Abweichungen von der Norm bestehen können, aber da unsere Untersuchungsmethodik sich doch vorwiegend auf den Urin beschränkt und damit den Einfluss all der Vorgänge der eigentlichen Assimilation der Stoffe nicht auszuschalten vermag, so ist es begreiflich, dass bis jetzt von Alteration des Stoffwechsels, bedingt durch Erkrankung der resorbierenden Organe nicht gesprochen werden kann.

Der Hunger und die chronische Unterernährung hätten ebenso gut im vorangehenden Abschnitt erledigt werden können; immerhin glauben wir uns doch berechtigt, auch diese Zustände zu den eigentlichen Krankheiten zählen und so an dieser Stelle kurz erwähnen zu dürfen.

Wie die Untersuchungen von Fr. Müller und Brugsch am Menschen und von Voit am hungernden Hund ergeben haben, sinkt der prozentische Anteil des im Urin ausgeschiedenen N an Harnstoff ganz beträchtlich, nach Brugsch bis auf 54—69 pCt. Die Erklärung dafür hat man jedenfalls in der gleichzeitig nachweisbaren Azidose zu suchen, der grossen Menge ausgeschiedener Säuren (Phosphor- und Schwefelsäure, Azetonkörper), welche die Werte für Ammoniak stark in die Höhe treibt. Es kommt dabei zu Zahlen, welchen man sonst höchstens bei stark entwickelten Lebererkrankungen begegnet, was hier ein besonderes Interesse beansprucht.

Ueber Aminosäuren haben schon die erwähnten Autoren einige Angaben gemacht, die übereinstimmend dahin lauten, dass keine abnormen Verhältnisse der zur Ausscheidung gelangenden absoluten Mengen zu konstatieren sind.

Wir sind der Sache experimentell näher getreten, indem wir einem Kaninchen längere Zeit jede Nahrung ausser Wasser entzogen. Am 16. Hungertag ergab die Urinuntersuchnng N 1,8; Aminos.-N abs. 0,021 = 1,6 pCt., NH_3-N abs. 0,109 = 5,8 pCt. Also deutliche Azidose, aber Aminosäurenwerte, welche absolut nicht höher stehen als die eines ernährten Tieres. Die ziemlich hohe N-Zahl weist auf den bestehenden Zerfall von Organeiweiss hin.

Ferner haben wir über einen klinischen Fall von chronischer Unterernährung zu berichten. Fs handelt sich um eine 33 jährige Frau, die wegen Hyperemesis gravidarum in Spitalbehandlung kam. Allgemeiner Ernährungszustand enorm herabgesetzt, Fettpolster minimal, Körpergewicht 59 kg. Die Patientin brach alles, was sie zu sich nahm. Im Erbrochenen reichlich Milchsäure, lange Bazillen, Speisereste von früheren Mahlzeiten her. Der Magen zeigte deutlich Peristaltik. Die palpatorische Unter-



suchung ergab keine sichere Resistenz. — Gravidität. In der Anamnese waren keine Angaben über vorausgegangene Magenkrankheit zu erhalten, der Zustand bestand ungefähr seit 2 Monaten. — Bei der Operation tion fand sich eine Stenosierung des Pylorus, bedingt durch einen karzinomatösen Knoten, der noch gut abgegrenzt war gegen gesundes Gewebe und durch Resektion entfernt wurde. Drüsen fehlten. Die Patientin wurde nach 3 Monaten entlassen in vorzüglichem Ernährungszustand, einem Körpergewicht von 92 kg. — Der vor der Operation untersuchte Urin ergab:

N	Harnstoff		Ammoniak-N		Aminos.-N	
	abs.	pCt.	abs.	pCt.	abs.	pCt.
6,3	5,8	91	0,26	4,8	0,18	1,6

Ammoniak und Harnstoff sind normal hoch (keine Azidose!). Aminosäuren ebenfalls normal, vielleicht etwas erniedrigt.

2. Besser unterrichtet sind wir über alle die Krankheiten, welche möglicherweise in den Zellstoffwechsel selbst eingreifen, bei denen nach normaler Nahrungsaufnahme und, soweit anzugeben, auch normaler Funktion der Niere, Veränderungen im N-Gehalt des Urins beobachtet werden.

Eine Einteilung der Krankheiten ist nicht ohne einen gewissen Zwang möglich. Wir wollen uns im folgenden besonders an klinische Symptome halten und können so unterscheiden ganz allgemein zwischen mehr chronischen und akut verlaufenden Prozessen.

a) Chronische Affektionen.

Die beiden Begriffe, Funktion und Zerfall von Zellgewebe sind physiologisch-chemisch jedenfalls nur schwer auseinander zu halten. Es gibt aber doch Krankheiten, welche vor allem als Ueber-Produktion imponieren, wie der Symptomenkomplex der Basedowschen Erkrankung. Eine Mittelstellung nehmen vielleicht die chronisch fieberhaften Krankheiten ein, während bei allen Kachexien, den Blutkrankheiten, der Zerfall durchaus im Vordergrund steht.

Harnstoff und Ammoniak wurde bei Basedow immer normal befunden. Ueber Aminosäuren bestehen Angaben von Jaksch, der erhöhte Werte konstatieren konnte, und von Mancini, welcher keine Abweichung von der Norm beobachtete. Wir hatten leider nicht Gelegenheit, Patienten mit akutem Basedow zu untersuchen, können aber von drei Kranken berichten, die neben einer weichen Struma die charakteristischen Alterationen im Gebiete des Nervensystems darboten, Aufgeregtheit, leichtes Schwitzen, hohe Pulszahl mit Herzklopfen, und dazu an Gewicht verloren hatten. Die täglich ausgeschiedenen Aminosäuremengen betrugen (gemischte Kost): 0,37 g, 0,29 g, 0,30 g, also ganz normal hohe Werte.

Um einen besseren Einblick zu bekommen, setzten wir zwei der Patienten auf N-arme Diät, sahen aber, dass auch hier die Resultate



denen entsprechen, welche wir beim Normalen erhielten. Die absoluten Zahlen sanken in einem Fall auf 0,15 g, 0,16 g; beim zweiten Fall auf 0,13 g, 0,12 g; die relativen Werte stiegen dabei an auf 5,8 pCt., 6,1 pCt. bzw. 3,4 pCt., 5,3 pCt. Wir werden darauf achten, einen Basedow im Stadium rascher Verschlimmerung zur Untersuchung zu bekommen. Aus den vorliegenden Fällen müssen wir schliessen, dass der N-Umsatz inbezug auf Aminosäuren nicht alteriert war.

Es mögen hier auch einige Bemerkungen über Diabetes ihren Platz finden, als einem Repräsentanten der eigentlichen Stoffwechselkrankheiten. Von verschiedener Seite (Jaksch, Abderhalden, Bergell und Blumenthal) wird darauf aufmerksam gemacht, dass bei dieser Affektion abnorm viel Aminosäuren im Urin zu finden seien. Wir wollen über 3 Untersuchungen berichten, zwei an Menschen und die dritte an einem von den Herren Gigon und v. Wyss operierten Pankreashund. In dem ersten Fall erhielten wir normale Werte.

Tag	Zufuhr				Urin			
	Eiweiss	Kohlehydrate	Fett	N	Aminosäuren-N abs.	Aminosäuren-N pCt.	Ammoniak-N abs.	Ammoniak-N pCt.
1.	75	83	118	11,2	0,33	2,9	0,47	4,1
2.		83		7,8	0,28	3,5	0,31	3,9
3.		83		9,8	0,29	3,0	0,26	2,7

Im zweiten Fall ebenso. Wir fanden N 9,8 g; davon Ammoniak-N 1,67 g = 17,0 pCt., Aminosäuren-N 0,44 g = 4,4 pCt. Wie die Ammoniakzahlen anzeigen, ist dieser Fall der schwerere, schied auch 2 pCt. Zucker aus, während die zuerst erwähnte Patientin bei geeigneter Diät gewöhnlich zuckerfrei war. Die Zahlen für Aminosäuren sind normal.

Um so auffallender ist die deutliche Vermehrung, welche wir bei dem pankreasexstirpierten Hund bekamen. Während ein normaler auf 200 g Pferdefleisch in 390 ccm Urin 12,0 g N ausschied mit 0,13 g Aminosäuren-N (= 4,3 pCt.) und 0,53 g Ammoniak-N (= 4,4 pCt.), fanden sich bei dem Pankreashund bei 500 g Pferdefleisch:

N 23,7 g, davon Ammoniak-N 1,09 g (= 4,6 pCt.), Aminosäuren-N 0,52 g (= 2,1 pCt.).

Beim Fieber und seinen Einwirkungen auf die N-Ausscheidung im Harn ist bis jetzt nicht zu entscheiden, was Ursache und was Folgeerscheinung ist, ob die Temperatursteigerung an sich allein verantwortlich gemacht werden muss für einen vermehrten Eiweisszerfall, oder ob dieser, durch toxische Einflüsse bedingt, sekundär die Verbrennungswärme des Organismus in die Höhe treibt. Wahrscheinlich werden beide Faktoren ineinander greifen.

Für die uns gestellte Frage hat diese Unsicherheit deshalb geringere Bedeutung, weil der Befund, den wir bei solchen Krankheiten erheben konnten, sich nicht von der Norm unterscheiden lässt. Wir fanden zwar



bei Tuberkulösen allenfalls ein N-Defizit, auch hohe Ammoniakwerte, aber niemals Aminosäurenzahlen, die über 0,5 g hinausgegangen wären. Drei hochfiebernde Phthisen schieden aus: 0,24 g (= 1,7 pCt.), 0,26 g (= 1,8 pCt.) und 0,36 g (= 2,0 pCt.). Die relativen Zahlen scheinen eher niedrig, erklärlich aus dem bestehenden N-Defizit.

Bei Tumorkachexien scheint die Produktion und Ausscheidung von Aminosäuren ebenfalls nicht gestört zu sein. In einem Fall von Carc. oesophagi und einem Fall von Carc. ventriculi mit enormem Kräfteverfall (ohne Metastasen) bestimmten wir 0,31 g = 3,4 pCt. und 0,24 g = 2,9 pCt.

Unter den Blutkrankheiten ist die Leukämie bekannt dafür, eine Steigerung der Aminosäuren-Ausscheidung zu verursachen. Es liegen hier besonders die Befunde vor von Ignatowski u. Halpern, welche von den Autoren mit den Vorgängen bei Pneumonie, dem massenhaften Zugrundegehen weisser Blutkörperchen in Beziehung gebracht werden. Ueber eigene Beobachtungen können wir leider nicht berichten. Das konstante Vorkommen wird von Lipstein in Abrede gestellt.

Bei den schwersten Zuständen von Anämie des Menschen fand man bisher nie besonders hohe Werte, wie aus den Untersuchungen von Jaksch, Mancini, Halpern zu sehen ist; wir können das bestätigen.

Ein Fall von perniziöser Anämie schied 0,21 g aus. Bei einem anderen Fall von Tumorkachexie mit charakteristischen Veränderungen im Blut fanden sich 0,27 g, 0,21 g; bei einem zweiten Kranken mit ähnlichen Symptomen 0,36 g. Ein Mädchen von 21 Jahren mit Chlorose (40 pCt. Hämoglobin, 4,03 Mill. Erythrozyten) schied im Tag 0,33 g aus, eine andere Patientin mit Chlorose + Vit. cordis (46 pCt. Hämoglobin, 4,75 Mill. E.) 0,29 g.

b) Akut verlaufende Prozesse.

Es interessieren hier vor allem Pneumonie, dann Typhus und die akuten exanthematischen Krankheiten.

Die Vorgänge bei Pneumonie sind deshalb so instruktiv, weil es hier wie bei keiner anderen Erkrankung zu einem äusserst rasch verlaufenden und ausgedehnten Zerfall von Zellsubstanz kommt, und die Angaben von Ignakowski, Samuely, Simon sind sehr bemerkenswert, dass neben der Leukämie am häufigsten bei Pneumonien eine Vermehrung der ausgeschiedenen Aminosäuren zu konstatieren sei. Wir stehen vor der prinzipiell wichtigen Frage, sind die Aminosäuren ein Produkt des allgemeinen Zellstoffwechsels, ist ein Zuwachsen ihrer Menge im Urin der Ausdruck eines rapid einsetzenden Eiweisszerfalls, oder sind in physiologischen und pathologischen Verhältnissen andere Faktoren für ihre zur Ausscheidung gelangende Menge massgebend. Wenn die erstere Annahme zu Recht besteht, so muss die pneumonische Krisis eine markante Höhe in der Kurve der Aminosäurenzahlen darstellen.



Schon Fr. Müller machte auf diese Dinge aufmerksam und ist geneigt, die Aminosäurenvermehrung mit der Lösung und Resorption des massigen, entzündlichen Infiltrats in Beziehung zu bringen. Wir haben 3 Fälle daraufhin untersucht, in einem Fall normale Werte, in den beiden anderen allerdings über die Norm gesteigerte Zahlen gefunden.

Der erste Fall betraf einen 55jährigen Mann, der eine lobuläre Pneumonie des rechten Unterlappens durchmachte, am 9. Krankheitstag kritisierte und nach 12 Tagen geheilt entlassen wurde. Die Krankheit war nicht schwer, es bestanden niemals Erscheinungen von Herzschwäche, noch Anzeichen von zerebraler Schädigung (Delirien). Die Urinuntersuchung des 7. Krankheitstages ergab 0,34 g Aminosäurenstickstoff (= 3,2 pCt.).

Der zweite Fall betrifft einen 26jährigen Studenten, der am 22. Januar erkrankte mit Schüttelfrost, stechenden Schmerzen in der rechten Seite. Am 23. Spitaleintritt, Lungenbefund sehr gering; rechts hinten unten Schall etwas gedämpft gegenüber links, bei Auskultation überall vesikuläres Atmen, nicht verschärft, keine Nebengeräusche. Temperatur über 39°, Atmung beschleunigt, Puls 100, leicht zu unterdrücken. Kein Sputum. Am nächsten Tage die Dämpfung deutlicher, am darauffolgenden Tage war auch reichlich Knistern zu hören mit scharfem, gemischtem Atmen; wenig glasiges bräunliches Sputum. Während 9 Tagen Kontinua um 39°. Am 7. Krankheitstag Zustand beunruhigend. Puls 110, dikrot, regelmässig. Dyspnoe sehr stark, leichtes Delirieren; Infiltration des rechten Unterlappens. Am 8. Tage verschlimmert sich der Zustand noch, Patient fühlt sich sehr elend, Puls intermittierend, schwach. Befund über der Lunge unverändert. In der kommenden Nacht leichter Schweissausbruch mit abfallender Temperatur. Am 30. 1. neuer Anstieg auf 38,5°, nachts zweiter Schweissausbruch; jetzt fühlt sich Pat. besser und die Temperatur bleibt auf subnormalen Zahlen stehen. Rekonvaleszenz sehr langsam. Die an verschiedenen Tagen vorgenommene Urinuntersuchung ergab folgendes:

Datum	N	Ammoniak-N		Aminosäuren-N	
		abs.	pCt.	abs.	pCt.
27.—28.	18,2	0,85	4,6	0,50	3,0
28.—29.	19,3	0,97	5,0	0,50	2,6
30.—31.	19,4	1,52	7,8	0,57	2,9
3.— 4.	19,3	1,06	5,5	0,58	3,0

Die Zahlen für Ammoniak schwanken ziemlich stark, sind immer erhöht gefunden worden. Der Aminosäuren-N hält sich knapp an der oberen zulässigen Grenze, beträgt 0,50 g, an dem Tage vor der Krise 0,57 g und 3 Tage später 0,58 g.

Der dritte Fall endete mit letalem Ausgang. Der 20jährige Maurer erkrankte am 4. 4.; sofort schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber, heftigen Delirien und objektiv Infiltration beider Unterlappen. In den nächsten Tagen griff der pneumonische Prozess weiter um sich, befiel auch den linken Oberlappen, Pat. litt unter starker Dyspnoe, Sensorium dauernd getrübt, am 5. Tag Exitus. — Der 2 Tage ante exitum gelassene Urin enthielt 19,7 g N; davon 0,57 g Aminosäuren-N = 2,9 pCt.

Die beiden letzterwähnten Fälle waren sehr schwere Infektionen bei sonst durchaus gesunden jungen Leuten. Die Aminosäurenzahlen wurden





erhöht gefunden, in Uebereinstimmung mit den genannten Autoren, aber was wir hervorheben müssen, es fehlt der erwartete exquisite Einfluss der Krisis, wie man es beim Verfolgen der Harnsäurekurve zu sehen gewohnt ist. In einem Fall fand sich die Vermehrung schon einige Tage vorher, im anderen war sie noch 4 Tage nach Lösung der Pneumonie zu konstatieren. Man ist also nicht gezwungen, die beobachtete Steigerung mit dem eingetretenen Zellzerfall in direkte Beziehung zu bringen, besonders im Hinblick auf die erhöhten Zahlen 4 Tage nach erfolgter Krisis; wir sind eher geneigt, andere Momente zu ihrer Erklärung herbeizuziehen, obschon der Einwand nicht durchaus zurückgewiesen werden kann, dass der Zellzerfall sich eben auf eine grössere Periode erstrecke und dementsprechend während mehrerer Tage sich geltend mache.

Auch Typhus soll nach Jaksch und Erben eine Vermehrung der ausgeschiedenen Aminosäuren verursachen. — Der von uns untersuchte Fall stand in der letzten Fieberwoche und schied die hohe Zahl von 1,52 g aus = 8,1 pCt. Der andere war eben fieberfrei und ergab 1,1 g = 6,7 pCt. Beide nahmen einen gewöhnlichen Verlauf und wurden geheilt entlassen. Ohne von einer Gesetzmässigkeit sprechen zu wollen, müssen wir anerkennen, dass Typhus, und zwar offenbar schon in leichteren Fällen, die Ausscheidung der Aminosäuren ganz auffallend stark beeinflussen kann. Wir kommen auf die Bedeutung dieser Erscheinung später zurück.

Nach Erben werden auch Masern und Scharlach angeschuldigt, Vermehrung der Aminosäuren zu machen. Wir können das nicht bestätigen. Ein 16jähriges Mädchen mit bestehendem Scharlachexanthem und Fieber schied aus: N 18,17 g, worunter Ammoniak-N 0,96 g (= 5,6 pCt.) und Aminos.-N 0,34 g (= 1,4 pCt.). Bei Masern erhielten wir in einem Fall 0,25 g Aminos.-N. Die Werte waren also normal.

3. Krankheiten der Niere. Aus den vielen Arbeiten über N-Elimination bei Nierenkranken scheint hervorzugehen, dass es zwar Fälle gibt von akuter Nephritis wie von Morb. Brightii, welche N retinieren, in den meisten Fällen wird dieses abnorme Verhalten aber vermisst. So kommt v. Noorden geradezu zu der Ansicht, speziell in dem „unberechenbaren, fast bizarren Verhalten" der N-Ausscheidung etwas Charakteristisches für Nierenkrankheiten zu erblicken.

Die verschiedenen Komponenten scheinen dabei auch keine nennenswerte Abweichung von der Norm zu erfahren. Der Harnstoff sinkt in seinem relativen Wert zuweilen, besonders bei Urämie, doch nur unbedeutend. Ammoniak kann relativ etwas erhöht sein, ist aber für gewöhnlich normal.

Ueber Aminosäuren liegen Angaben vor von Halpern und Jaksch, welche eine geringe Erhöhung der relativen Zahlen konstatieren konnten. Wir haben diese Verhältnisse auch geprüft, besonders um die Frage klarzulegen, ob der Zustand der Niere für die Ausscheidung der Amino-



säuren überhaupt wesentlich in Betracht kommt, so dass unter Umständen eine gesteigerte Bildung dieser Körper verdeckt werden könnte. Wir untersuchten die Urine einer akuten hämorrhagischen Nephritis und einer chronischen Nephritis. In einem Fall erhielten wir 0,25 g, im anderen 0,22 g. Ganz normale Zahlen. Ferner hatten wir Gelegenheit, das Blut von 3 Urämischen auf Retention von Aminosäuren zu prüfen; wie die später mitgeteilten Zahlen beweisen, konnten wir auch dort keine Abweichung von der Norm feststellen.

Die Durchgängigkeit der Niere für Aminosäuren hat in unseren Fällen also keinen Schaden gelitten.

4. Leberkrankheiten.

Es sollen hier alle die krankhaften Erscheinungen zusammengefasst werden, welche zu klinisch erkennbaren Veränderungen der Leber geführt haben, sei es durch abnorme Grösse oder das Auftreten von Ikterus, den beiden Symptomen, welche bis jetzt als fast die einzigen Hilfsmittel dem Kliniker für die Erkennung dieser Organerkrankung zu Gebote stehen.

Wie aus den einleitenden Bemerkungen zu ersehen ist, spielt die Leber in der Physiologie der zu besprechenden 3 Körper: Harnstoff, Ammoniak und Aminosäuren jedenfalls eine wichtige Rolle und klinische Beobachtungen, welche sich auf Leberkrankheiten beziehen, mussten daher von grossem Interesse sein; einmal konnte der Physiologe daraus Nutzen ziehen und anderseits schien es wahrscheinlich, rückschliessend aus anormalem Verhalten der Stoffe eine funktionell kranke Leber erkennen zu können.

Man durfte erwarten, entsprechend den Anschauungen, welche seit Schröder, Nencki, Pawlow über diese Fragen herrschen, dass die erkrankte Leber ihrer Aufgabe, aus N-haltigem Material, vor allem Aminosäuren und Ammoniak, Harnstoff zu bilden, nur mehr ungenügend nachkommen würde, so dass der im Urin ausgeschiedene Harnstoff im Verhältnis zum gesamten ausgeschiedenen N erniedrigt erscheint, die beiden Harnstoffbildner aber in entsprechendem Masse vermehrt.

Wir werden aus dem Grunde besserer Uebersichtlichkeit die 3 Körper nacheinander besprechen:

a) Harnstoff.

Als eingreifendste Lebererkrankung darf wohl die akute Degeneration angesehen werden, und seit langer Zeit war man infolgedessen bemüht, an diesem seltenen und in seiner Aetiologie noch sehr unklaren Krankheitsbild, das Harnstoffbildungsvermögen zu prüfen; hier mussten Abweichungen von der Norm am ausgeprägtesten in Erscheinung treten.

Die theoretisch gut fundierten Voraussetzungen und Erwartungen fanden aber durch die am Krankenbett gesammelten Erfahrungen nur



eine geringe Stütze. Der Harnstoffgehalt des Urins erwies sich in allen untersuchten Fällen noch als ziemlich hoch. So fand v. Noorden 75 pCt., Richter 79 pCt., Rosenheim 81 pCt. Einzig die Mitteilung von Münzer spricht von nur 52 pCt.; in diesem Fall fanden sich aber sehr hohe Ammoniakwerte, welche durch die bestehende abnorme Säuerung des Organismus zu erklären sind. Die niedrigen Zahlen von Frerichs stehen dazu in seltsamen Widerspruch.

Auch Vergiftung mit Phosphor, welche neben Ikterus hochgradige Verfettung der Leber herbeiführt, wie man es nur bei akuter Degeneration zu sehen gewohnt ist, lässt ganz gewöhnlich die Harnstoffausscheidung normal erscheinen (Münzer, Badt).

Wir spritzten einem Kaninchen täglich 2 ccm von 1 pM. Ol. phosphorat. ein an 3 aufeinander folgenden Tagen. Am dritten Tage entleerte das Tier 250 ccm Urin mit 0,72 g N; davon Harnstoff 0,61 g (= 84 pCt.); am sechsten Tag nach der ersten Einspritzung zeigte es sich sehr matt. Urin 300; N 0,38 g, davon Harnstoff-N 0,31 g (= 94 pCt.). Nach 2 Tagen Exitus. Bei der Sektion starke Verfettung der Leber und geringe Volumzunahme. Wir erhielten also normale Werte in Uebereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen.

Aehnliche Resultate erhielt Lieblein, Pick und Hofmeister mit Eingiessung von Säure in den Duct. choledochus, welche Degeneration und Verödung des Lebergewebes bedingt. Der Harnstoff änderte sich nicht wesentlich in seinem Verhältnis zum Gesamt-N, ebenso wenig $\frac{NH_3\text{-}N}{N}$ (Biedl und Winterberg).

Nach diesen akut verlaufenden Prozessen wären die chronischen Leberkrankheiten zu besprechen, Tumoren und die diffusen Parenchymschädigungen, fettige, amyloide Degeneration und die verschiedenen Formen der Zirrhose.

Bei den Kenntnissen, die man über Drüsen überhaupt besitzt, besonders der Tatsache, dass gesundes Gewebe die Leistung von ausser Funktion gesetzten Teilen in ausgiebigstem Masse auf sich zu nehmen vermag, erschien es von vornherein unwahrscheinlich, dass Tumoren oder Tumormetastasen, als Einlagerung von „fremdem Gewebe“ in gesundes, Veränderungen des Stoffwechsels, speziell der Harnstoffbildung machen würde. In der Literatur finden sich auch keine derartigen Angaben.

Die folgende (nebenstehende) Tabelle umfasst ausschliesslich Fälle mit Sektionsbefund:

Die niedrigsten Werte erhielten wir mit 77 pCt.; muss man diese Zahl auch als abnorm tief anerkennen, so genügt sie jedenfalls nicht für die Annahme eines mangelhaften Bildungsvermögens von Harnstoff. Die gleichzeitig gefundene hohe Prozentzahl für Ammoniak (7,9 pCt.) macht es wahrscheinlich, dass hier Azidose im Spiele ist, welche den Harnstoffquotienten erniedrigt erscheinen lässt.



Nr.	Diagnose	N	Harnstoff-N		
			abs.	pCt.	
1.	Carc. pancr., Metastasen, Ikterus	9,2	7,8	84	
		9,3	7,6	82	
		10,1	8,1	80	
		5,5	5,0	90	
		9,3	7,5	80	
2.	Card. pancr., Metastasen Ikterus	10,6	8,8	82	
		13,8	11,6	83	
		13,3	11,5	86	
		12,7	10,9	85	
3.	Carc. vesic. fell., Metastasen, Ikterus	23,5	19,4	82	
		8,8	8,1	92	
4.	Carc. ventric., Metastasen	10,9	9,0	82	
5.	Carc. pancr., Metastasen	3,8	3,5	77	Urinmenge fraglich
6.	Carc. ventric., Metastasen	12,5	10,5	83	
		1,1	0,9	85	Urinmenge fraglich

Partielle Leberexstirpationen, welche die Masse des funktionierenden Gewebes einfach vermindert, setzt ähnliche Bedingungen wie die erwähnten krankhaften Zustände voraus. Es existiert eine Angabe von Meister, die nie nachgeprüft wurde, aber immer wieder angeführt wird, dass solche Eingriffe die Harnstoffausscheidung herabsetzen. — Wir konnten uns nicht davon überzeugen. Bei Kaninchen, deren lappige Leber zu solchen Zwecken besonders günstig erscheint, schnürten wir durch Anlegen dicker Seidenfäden möglichst viel Lebergewebe ab und untersuchten den Urin der nächsten Tage auf Harnstoff und Ammoniak.

No.	N	Harnstoff-N		Ammoniak-N		exstirpiert
		abs.	pCt.	abs.	pCt.	g
I.	1,02	0,95	93	0,004	0,4	32
	0,92	0,84	91	0,004	0,4	
	0,93	0,78	84	0,005	0,6	
	0,40	0,38	94	0,004	1,1	
II.	0,84	0,74	87	0,019	2,2	65
III.	1,51	1,33	88	0,031	2,0	32
	1,97	1,78	90	0,020	1,0	
IV.	2,0	1.8	81	0,013	0,6	26
	1,2	1,1	90	0,009	0,6	
V.	0,45	0,39	90	0,007	1,6	35
	1,25	0,99	79	0,077	6,2	
	1,9	1,72	90	0,044	2,2	
	0,76	0,75	79	0,017	2,3	

Die relativen Zahlen für Harnstoff sind durchschnittlich nicht abnorm erniedrigt. Der am tiefsten stehende Wert ist 77 pCt. Zugleich besteht starke Vermehrung des ausgeschiedenen Ammoniaks, wie auch in den übrigen Fällen, bei denen der Harnstoffquotient niedrig erscheint. Wir werden auf diese Verhältnisse noch zu sprechen kommen.



Jedenfalls darf man, gestützt auf solche Zahlen, nicht von insuffizienter Harnstoffbildung sprechen. Meister erhielt allerdings niedrigere Werte, unter 55 pCt.; die Ursache dieser abweichenden Resultate vermögen wir nicht anzugeben.

Von Erkrankungen, welche das Lebergewebe diffus verändert erscheinen lassen, den „Degenerationen", geben Verfettung und Amyloid zu keiner erniedrigten Harnstoffausscheidung Anlass. Gerade bei Phthisen, bei denen beide Zustände häufig vorkommen, haben wir vergebens danach gesucht.

Bei sekundärer Zirrhose (Stauung) war der Befund ebenfalls ein negativer:

Diagnose	N	Harnstoff-N abs.	Harnstoff-N pCt.
Vit. cord., grosse Leber	13,7	12,7	92
Ikterus	17,5	16,3	93
	12,2	10,4	85
Vit. cord., grosse Leber	7,8	6,8	88

Primäre Zirrhosen untersuchten wir 7; davon kamen 3 zur Sektion:

Nr.	Diagnose	N	Harnstoff-N abs.	Harnstoff-N pCt.	
1.	Zirrhose	10,6	8,3	78	
		10,2	8,0	78	Ex.
2.	Zirrhose	9,2	6,9	74	
		10,5	8,6	82	
		5,8	4,6	80	
		10,7	9,6	83	
		6,7	5,7	84	
		8,8	7,4	85	
		12,0	10,9	90	
		11,1	9,1	82	
		7,2	6,3	87	
		10,2	9,4	91	
		7,0	5,8	83	
		11,7	9,3	79	
		8,3	7,2	86	
		6,4	5,5	86	Ex.
3.	Zirrhose	11,1	9,8	91	
		21,4	19,6	91	Ex.
4.	Zirrhose? Grosse Leber, Ikterus, (nach Malaria)	16,1	13,3	82	
		10,7	9,1	84	
		11,2	9,8	87	
		19,8	17,7	89	
		17,0	15,5	91	
		15,0	13,3	88	
5.	Zirrhose, Grosse Leber (Alkoholismus)	12,9	11,9	99	
		13,2	13,0	91	
		10,4	9,5	91	
6.	idem	11,7	10,9	93	
		10,9	10,2	93	
7.	idem	16,8	14,4	85	
		17,5	14,3	81	

Die Zahlen sind nur unbedeutend oder gar nicht erniedrigt in Uebereinstimmung mit v. Noorden, Gumlich u. a.



Wir suchten auch für diese Krankheit eine experimentelle Grundlage und stützten uns auf die Angaben von Ponfick, Pick, Carraro, nach welchen Unterbindung des Duct. choledochus in den ersten Tagen Nekrosen verursacht, in der Folgezeit aber zu bindegewebiger Entartung der Leber führt. Wir konnten uns auch selbst von der Richtigkeit dieser Mitteilungen überzeugen. Die Nekrosen sind grünlich verfärbte Herde, zumeist an der Peripherie der Lappen gelegen. Der grösste Teil der Leber bleibt intakt. — Die mikroskopische Untersuchung, für die wir Herrn Dr. Hösslin zu Dank verpflichtet sind, ergab bei einer Leber 3 Tage nach Unterbindung des Duktus: „An verschiedenen Stellen wohl erhaltenes Drüsengewebe; daran angrenzend ausgedehnte Nekrosen mit schlechter Zellfärbung, zum Teil Verkalkung, und in den zentralen Partien galliger Imbitition der Leberzellen. In diesen Herden und in der Peripherie sind die Gallengänge erweitert, mit zum Teil gewuchertem, zum Teil abgestossenem Zylinderepithel und reichlich mit Galle angefüllt. Die Glissonsche Scheide ist im ganzen nicht oder nur wenig verbreitert, zeigt jedoch einige gewucherte Gallengänge und stellenweise geringe Lymphozyteninfiltration."

Bei überlebenden Tieren ändert sich das Bild insofern, als Bindegewebsneubildung und Gallengangswucherung, deren Anfänge schon hier zu bemerken waren, in den Vordergrund treten.

Wir geben hier die Zahlen wieder, die wir bei solchen Tieren fanden:

No.	N	Harnstoff-N		Tag nach Unterbindung
		abs.	pCt.	
I.	0,29	0,28	94	2.
II.	0,54	0,48	89	2.
III.	1,11	0,94	85	2.
	0,57	0,48	84	4.
	0,82	0,69	84	7.
	1,88	1,53	82	10.

Wenn eine abnorme Erniedrigung überhaupt angenommen werden kann, so ist sie nur unbedeutend.

Zusammenfassend können wir also sagen, dass diffuse Leberschädigungen, wie sie bei Erkrankung des Organs und nach künstlichen Eingriffen bestehen, das Harnstoffbildungsvermögen nicht oder doch nur unbedeutend beeinträchtigt erscheinen lassen.

In den Schlüssen, die man daraus ziehen kann, hat man sehr vorsichtig zu sein. Es lässt sich vorderhand nicht entscheiden, ob in den erwähnten Fällen der Rest von intaktem Gewebe immer noch genügte, um die normale Umwandlung von Ammoniak und Aminosäuren in der Leber zu ermöglichen, oder ob diese Resultate dahin verwertet werden dürfen, dass nicht nur in der Leber, sondern auch anderswo eine Bildung von Harnstoff vor sich geht.

b) Ammoniak.

Besser als die Untersuchungen auf Harnstoff schienen die Werte für Ammoniak, die man bei Leberschädigungen erhielt, die bekannten Schröderschen Versuche und Theorien zu stützen. Ausser bei Fieber, Diabetes und extremen Bedingungen, wie sie durch bestimmte Ernährung geschaffen werden können, tritt das Ammoniak besonders bei Leberaffektionen in erhöhter Menge im Harn auf (s. Stadelmann).

In der folgenden Tabelle sind die höchsten Werte angegeben, welche wir bei Patienten in der Reihe mehrerer Untersuchungen jeweils zu verzeichnen hatten. Wir halten uns an die absoluten Zahlen, wenn nicht das Auffangen der ganzen Urinmenge unmöglich gewesen war (Zahlen in Klammern).

	Diagnose	N	Ammoniak-N	
			abs.	pCt.
W.	Icterus catarrh.	9,6	0,93	9,6
M.	Tumor, Ikterus	8,0	0,88	10,9
K.	Tb. pulm., Gr. Leber	11,1	0,72	6,5
B.	Tumor, Ikterus	10,6	0,65	6,1
E.	Tb. pulm., Gr. Leber	7,5	0,42	5,6
W.	Carc. pancr., Ikterus	10,1	0,87	8,5
H.	" " "	13,8	1,04	7,4
St.	Carc. vesic. fell.	23,5	2,3	9,9
H.	Leukämie	15,2	0,54	3,5
W.	Carc. ventr., Metastasen	10,9	0,50	4,5
St.	Carc. pancr., Ikterus	(3,8)	(0,14)	2,1
F.	Carc. pancr., Metastasen	(4,5)	(0,36)	7,9
T.	" " "	(2,5)	(0,79)	6,3
W.	Zirrhose	10,6	1,1	10,8
St.	"	9,2	1,51	16,0
G.	"	21,4	1,65	7,4
V.	"	(0,5)	(0,07)	13,0
M.	Zirrhose? Gr. Leber, Ikterus	17,0	0,88	5,2
H.	Zirrhose? Gr. Leber	13,2	0,59	4,1
L.	" " "	11,7	0,35	3,0
S.	Vit. cord., gr. Leber	12,7	0,98	7,6
B.	Gr. Leber, Zirrhose?	16,8	1,27	7,5
F.	Lues hep.	17,4	0,56	3,2
H.	Zirrhose? Tumor? Gr. Leber	(0,95)	(0,21)	22,5
T.	Vit. cord., Gr. Leber, Ikterus	17,5	0,86	4,8

Man ersieht aus der Tabelle die besonders bei Zirrhosen recht beträchtliche Ammoniaksteigerung.

Wie von Fr. Müller betont wird, hat man in der Menge ausgeschiedenen Ammoniaks den bestehenden Grad von Azidose zu erblicken; es ist der absolute Wert vor allem massgebend. Das Verhältnis $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{N}}$ gibt Aufschluss über die Art der Säuerung (Schittenhelm); eine N-haltige Säure lässt auch die Menge des ausgeschiedenen N in die Höhe gehen neben der Vermehrung des NH_3, die Verhältniszahl ändert sich nicht oder nur unbedeutend. Im Gegensatz dazu führt eine N-freie Säure (exzessive Fettnahrung) zu einseitigem Ansteigen des NH_3-N.



Ist nun die hier beobachtete Steigerung der Ammoniakwerte auch der Ausdruck bestehender Azidose? Von jeher war man bestrebt, die Frage der Harnstoffbildung mit hereinzuziehen und eine Insuffizienz in dem Sinne wahrscheinlich zu machen, dass das zugeführte Material (Ammoniak) nicht wie gewöhnlich aufgebaut, auf Harnstoff ausgeschieden wird, sondern wenigstens zu einem Teil dieser Umwandlung entgeht.

Der einfachste Weg diese Frage zu lösen, schien uns darin gegeben zu sein, dass man das *Azidoseammoniak durch Alkali wegzuschaffen* sucht und sieht, ob bei Leberkrankheiten die zurückbleibende Menge Ammoniak wesentlich grösser sei als beim Normalen. Wir sind uns dabei allerdings bewusst, dass durch das zugeführte Alkali wohl nur etwa frei zirkulierende Säuregruppen neutralisiert werden, die Vorgänge, welche sich bei Entstehung des Ammoniaks, sagen wir, in der Leber abspielen, wahrscheinlich aber unbeeinflusst bleiben.

Auch beim *Normalen* lässt sich nicht alles Ammoniak verdrängen, wie Versuche zeigen, bei denen nach Einnahme von 20 g $NaHCO_3$ das Ammoniak der 24 stündigen Urinmenge bestimmt wurde:

	Diagnose	N	Ammoniak-N abs.	Ammoniak-N pCt.
B.	Chron. Rheumatismus	8,3	0,45	5,3
F.	Struma	8,8	0,27	3,0
H.	Alte Pleuritis	9,9	0,29	2,0
S.	Geheilte Pneumonie	11,7	0,20	1,7
M.	" "	—	0,45	—
T.	Chlorose	10,2	0,61	5,9

Es bleibt immer ein ansehnlicher Rest übrig, der nicht beeinflussbar erscheint, obschon die Menge Alkali jedenfalls genügt hätte zu völliger Neutralisation.

Wir untersuchten unter gleichen Versuchsbedingungen nun auch *Kranke*, zum Teil mit wahrscheinlich gesunder Leber, zum Teil klinisch diagnostizierte Leberkranke:

		Diagnose	N	Ammoniak-N abs.	Ammoniak-N pCt.
a)	Z.	Asthma bronch.	8,3	0,68	8,2
	S.	Vit. cord.	8,8	0,15	1,4
	W.	Pneumonie	13,4	0,37	2,7
	W.	Pneumonie	7,3	0,52	7,1
	E.	Nephritis	12,2	0,25	2,1
b)	S.	Zirrhose	7,2	0,57	6,5
	H.	Carc. pancr., Met., Ikt.	13,3	0,34	2,5
	B.	Tumor, Ikterus	7,4	0,18	2,4
	D.	Zirrhose	9,6	0,38	3,9
	R.	Perikardit., Zirrhose	13,8	0,27	1,9
	E.	Tb. pulm., gr. Leber	2,9	0,18	6,2
	W.	Zirrhose	16,1	0,31	1,9
	B.	Vit. cord., gr. Leber	8,7	0,09	1,0
	B.	Zirrhose? gr. Leber	8,9	0,16	1,9
	H.	Myodegen., gr. Leber	—	0,20	—
	B.	Zirrh.? Tb. d. Leber?	10,4	0,23	2,1

Die angeführten Zahlen lassen ziemlich grosse individuelle Schwankungen erkennen, zeigen aber andererseits deutlich, dass bei Leberkranken durchschnittlich die Menge zurückbleibenden Ammoniaks nicht grösser ist, als man es beim Normalen auch sieht. Mit anderen Worten: die beobachtete Ammoniakvermehrung hat ihren Grund nicht in einer insuffizienten Harnstoffbildung, sondern in abnormer Säuerung des Organismus; es handelt sich um Azidose.

Es ist diese Ansicht nichts Neues, und auch der Weg, den wir dabei eingeschlagen haben, hat schon frühere Autoren zum gleichen Schluss geführt. So ist es auch erklärlich, dass man seit langem nach der Säure suchte, die man für die Azidose verantwortlich zu machen hätte.

Bei Fettzufuhr und bei Hunger lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit die Säure eruieren, bei ersterer Fettsäuren, bei Hunger Oxydationsprodukte von S und P, sowie die Azetonkörper. Die Verhältnisse bei Eiweisszufuhr sind schon komplizierter, wir werden darauf noch zu sprechen kommen.

Jaksch fand bei Leberaffektionen die Fettsäuren abnorm hoch; es konnte sich diese Mitteilung aber keine allgemeine Anerkennung erwerben. Hingegen vermutete man lange Zeit, dass die Ursache für die Ammoniakvermehrung in dem Auftreten von Milchsäure liege. Minkowski sah ihre Menge bei Vögeln stark vermehrt, wenn ihnen die Leber exstirpiert wird. Bei akuter Leberatrophie und Phosphorvergiftung konnten viele Autoren (Schultze u. Riess, Röhmann, Fraenkel u. a.) Milchsäure im Urin nachweisen, aber bei anderen Leberaffektionen, welche wie Zirrhosen starke Ammoniakvermehrung aufweisen, wurde sie ganz gewöhnlich vermisst (Weintraud). Auch wir suchten in 2 Fällen von sicherer Zirrhose vergebens nach dem erwarteten Zinksalz der Milchsäure. Es scheinen also hier doch andere Verhältnisse vorzuliegen, und die ganze Frage hat sich auch sofort aufgeklärt, als Araki u. Zillessen den Beweis dafür erbringen konnten, dass ganz allgemein Milchsäure dann entsteht, wenn die Gewebe unter Sauerstoffmangel zu leiden haben. Damit darf es als erledigt gelten, dass die Milchsäureausscheidung jedenfalls nichts für Leberaffektionen Spezifisches darstellt.

Die Befunde über Aminosäuren werden vielleicht einiges Licht werfen können auf diese verwickelten Verhältnisse.

c) Aminosäuren.

Die erste Krankheit, bei welcher überhaupt das Auftreten von Aminosäuren im Urin beobachtet wurde, ist die akute gelbe Leberatrophie, und seit den Mitteilungen v. Frerichs sucht man in jedem derartigen Fall nach den Kristallen des Tyrosins und Leuzins. Die gefundenen Mengen sind dabei zwar sehr wechselnd, doch gehören negative Resultate wohl zu den Ausnahmen; so berichtet Röhmann z. B.



von einem Fall, bei dem kein Tyrosin, sondern nur Oxymandelsäure nachzuweisen war. Aber auch bei anderen Affektionen der Leber wurde das Auftreten von Aminosäuren im Urin beobachtet, besonders als man auf dem Gebiet der Methodik weitere Fortschritte machte, und jetzt, nach den Publikationen von Embden, spricht man auch nicht mehr von Auftreten, sondern von Vermehrung des Aminos.-N.

Es war daher ziemlich aussichtsreich, mit der Formolmethode, welche an Exaktheit den bisher angewandten jedenfalls überlegen ist, diese Fragen in Angriff zu nehmen.

Wir sahen, dass beim Normalen der in der Tagesmenge Urin ausgeschiedene Aminos.-N 0,2—0,5 g beträgt, individuell etwas verschieden, von Tag zu Tag aber nur geringen Schwankungen unterworfen. Ferner hat sich eine auffallende Unabhängigkeit des Aminos.-N ergeben der Nahrung gegenüber. Kohlehydrate und Fett haben gar keinen deutlichen Einfluss und Eiweiss nur insoweit, als die Zahlen bei N-reicher Kost etwas höher stehen als bei N-armer Diät; über 0,5 g gehen sie aber nie hinaus. Diese Unabhängigkeit findet ihren Ausdruck in der Inkonstanz der Verhältniszahl Aminos.-N : N. Bei nicht klinisch Leberkranken wurde Aminosäurensteigerung beobachtet bei Pneumonie, Typhus und Pankreas-Diabetes (Hund); sonst fehlt sie bei allen untersuchten Krankheiten.

Wir teilen hier die an klinischem Material gesammelten Resultate mit, ergänzt durch einige experimentelle Beobachtungen und werden dann versuchen, die Stellung der Aminosäuren im N-Stoffwechsel näher zu präzisieren.

Wie in den früheren Abschnitten kann man auch hier unterscheiden zwischen lokalisierten und generalisierten Leberschädigungen. Bei den ersteren, den Tumoren, liegen neben „krankem" Gewebe noch makroskopisch und histologisch normal aussehende Partien, bei letzteren ist die erkennbare Alteration mehr durchgreifend. Die Untersuchungen beziehen sich auf die täglich ausgeschiedene Menge bei gemischter Kost.

Als rein lokalisiert konnten wir nur 2 Fälle betrachten mit ausgedehnten Metastasen in der Leber. Bei den übrigen lässt sich nach dem Sektionsbefund oder auch klinisch (Ikterus) eine Allgemeinwirkung auf die ganze Drüse nicht ausschliessen.

	Diagnose	N	Ammoniak-N		Aminos.-N	
			abs.	pCt.	abs.	pCt.
W.	Carc. ventr.	10,9	0,50	4,5	0,37	3,4
F.	Carc. pancr.	(0,45)	(0,36)	7,9	(0,10)	2,2

Es ergaben sich normale Werte für Aminosäuren.

Durch partielle Leberexstirpation an Kaninchen fand dieser Befund seine Bestätigung.



	N	Aminos.-N		exstirpiert
		abs.	pCt.	
		mg		g
I.	1,51	27	1,8	32
	1,97	35	1,8	
II.	2,04	28	1,4	26
III.	0,45	44	10,0	25
	1,25	36	2,9	
	1,90	31	1,6	
	0,76	50	6,7	

Die absoluten Zahlen gehen nie über die auch beim Normalen vorkommenden 50 mg hinaus. Sehr auffallend sind die relativen Werte, welche wieder die Unabhängigkeit vom Gesamt-N-Stoffwechsel dartun.

Unter den diffusen Alterationen des Lebergewebes sind die degenerativen Formen besonders häufig.

Bei durch Obduktion festgestellter Fettleber fanden wir in 3 Fällen (alles Phthisen) 0,21 g, 0,34 g, 0,31 g. — Bei Amyloid, ebenfalls einem Kranken mit Tb. pulm. bestimmten wir **0,6 g = 6,6 pCt.**, also deutliche Vermehrung. In einem anderen Fall, bei dem wir aus dem Urinbefund und der grossen palpablen Leber auch amyloide Entartung vermuteten, fanden sich jedoch nur 0,31 g = 4,1 pCt. Die Erklärung für dieses verschiedene Verhalten gab die Sektion; es handelte sich nicht um Amyloid-, sondern um Fettleber. Von Icterus catarrh. bekamen wir leider keinen frischen Fall zur Untersuchung. Bei Ikterus durch Kompression (Tumor) des Gallenganges wurden einmal 0,32 g (= 2,1 pCt.), in einem zweiten Fall 0,27 g (= 3,4 pCt.) und 0,40 g (= 4,6 pCt.), in einem dritten Fall 0,15 g (= 2,0 pCt.) gefunden. — Lues hepatis macht ebenso keine Aminosäurenvermehrung (0,30 g = 1,7 pCt.) — Bei Stauungsleber waren bei einer Patientin 0,15 g = (4,8 pCt.), 0,12 g (= 1,6 pCt.), in einem zweiten Fall 0,38 g (= 3,1 pCt.), bei einer dritten Kranken hingegen **0,56 g (= 6,2 pCt.)**. Alle drei sind Herzfehler, welche schon längere Zeit bestanden. Wir können den Grund für die Vermehrung des Aminos.-N bei der letzten Patientin nicht angeben; möglicherweise war es hier zu stärkerer Entwicklung von zirrhotischen Prozessen gekommen.

Es leitet dieser Fall zu einer dritten Gruppe über, in welche wir alle sichergestellten Zirrhosen einreihten, sowie unklare Fälle, bei denen es nach dem heutigen Stande der Diagnostik nicht von der Hand zu weisen war, dass vielleicht dieselbe Affektion vorliege (siehe nebenstehende Tabelle).

Von den 6 Fällen mit sicherer Zirrhose zeigen 5 eine Erhöhung über die zulässige Grenze von 0,5 g. Auch die relativen Zahlen sind dabei zum Teil ungewöhnlich hoch. Die übrigen Resultate sind Normalwerte.



	Diagnose	N	Aminosäuren-N	
			abs.	pCt.
V.	Zirrhose †	(3,42)	(0,30)	9,0
B.	Grosse Leber, Alkoholismus	8,0	0,18	2.3
H.	Zirrhose? Tumor? gr. Leber	(0,9)	(0,33)	3,5
S.	Zirrhose? Tb. hep.?	14,8	0,36	2,4
		16,7	0,33	2,0
B.	Zirrhose †	12,6	0,54	4,3
E.	Zirrhose	17,8	0,58	3,2
M.	Morbus Banti	14,7	1,42	9,6
S.	Zirrhose	9,6	0,56	5,8
D.	Zirrhose	9.6	0,53	5.5

Man hat sich in der Beurteilung der Verhältniszahlen Aminos.-N : N bei kleiner oder mittlerer Menge von ausgeschiedenem N sehr vorsichtig zu verhalten. Es betrifft das gerade den zuerst angeführten Fall, bei dem das Auffangen der ganzen Urinmenge eben nicht möglich war. Wenn wir uns hier aber trotzdem für berechtigt halten, auch eine „Hyperacidaminurie“ anzunehmen, so geschieht es deshalb, weil dieser relative Wert ausserordentlich hoch ist, wie wir es bei N-armer Diät nie zu sehen bekamen. Bei richtiger Einschätzung der begleitenden Faktoren sind also auch die relativen Zahlen brauchbar; sie zeigen jedenfalls einen pathologischen Zustand an bei Uebersteigen von etwa 4 pCt. und gleichzeitig hoher N-Ausfuhr, sonst aber nur dann, wenn die Erhöhung über etwa 8 pCt. hinausgehen sollte.

Wir finden somit bei allen sicheren Zirrhosen vermehrte Aminosäurenausscheidung.

Funktionieren diejenigen Lebern also durchaus normal, welche unter den innegehaltenen Bedingungen Normalwerte geliefert hatten?

Durch gesteigerte Inanspruchnahme lässt sich vielleicht eine Insuffizienz leichteren Grades erkennen, entsprechend den Nieren- und Magenkrankheiten. So hat man nun auch seit Glässner die kranke Leber durch Verfütterung von Aminosäuren zu erkennen gesucht und nahm dabei an, dass die gleiche Menge Aminosäuren, welche von Normalen vertragen, d. h. in Harnstoff umgewandelt wird, beim Leberkranken zum Teil wieder im Urin erscheint.

Gestützt auf frühere Untersuchungen wiederholen wir, dass bei Einnahme von 20 g Glykokoll die Vermehrung des Aminos.-N im Urin nicht mehr als 0,1 g beträgt; r-Alanin gibt grössere Ausschläge entsprechend seinem Gehalt an körperfremder optisch aktiver Substanz. — Wir stellten Versuche an mit Glykokoll und den razemischen Formen der Asparaginsäure und des Alanins.



1. Glykokoll.

	Diagnose	N	Harnstoff-N abs.	Harnstoff-N pCt.	Ammoniak-N abs.	Ammoniak-N pCt.	Aminos.-N abs.	Aminos.-N pCt.	Zufuhr v. Glykokoll
									g
S.	Zirrhose	5,8	4,6	80	0,73	12,0	—	—	
		11,7	9,3	79	0,76	6,5	—	—	20
W.	Ict. catarrh.	9,6	7,3	76	0,93	9,6	—	—	
		12,0	10,0	83	0,88	7,3	—	—	10
M.	Gr. Leber, Ikt.,	16,1	13,3	82	0,87	5,5	—	—	
	Zirrhose?	10,7	9,1	84	0,56	5,2	—	—	10
H.	Zirrh.? Grosse	12,0	10,2	85	0,52	4,4	—	—	
	Leber	12,9	11,9	91	0,43	3,3	—	—	10
S.	Tub. hepat.	9,3	—	—	0,68	7,3	0,49	5,2	
	Zirrhose	10,9	—	—	—	—	0,65	5,9	20

In den ersten Versuchen ist neben N nur Harnstoff und Ammoniak bestimmt. Wir sehen deutlich, dass nirgends die prozentische Zahl für Harnstoff wesentlich niedriger ist, als an dem Tage ohne Zufuhr. Die N-Zahlen lassen oft die Aminosäureneingaben nicht erkennen; es ist dies aber kein Beweis dafür, dass die Substanz nicht resorbiert worden sei; es bestehen bei solchen Krankheiten eben ohnehin beträchtliche Schwankungen besonders in Gegenwart von serösen Ergüssen. In einem Fall (fragl. Zirrhose) konnten auch die Aminosäuren bestimmt werden. Die Mehrausscheidung auf 20 g beträgt 0,16 g, also etwas mehr als beim Normalen die Regel ist, immerhin dürfen daraus wohl keine weiteren Schlüsse gezogen werden. Die absoluten Ammoniakwerte stehen durchschnittlich hoch, haben aber nirgends durch die Aminosäurenaufnahme eine grössere Verschiebung nach oben erfahren, auch nicht bei dem ersten Fall, einer sicheren Zirrhose. Im Gegenteil sind sie — wohl zufälligerweise — oft tiefer als an dem Tag ohne Zufuhr. —

2. Acidum asparaginicum.

	Diagnose	N	Harnstoff-N abs.	Harnstoff-N pCt.	Ammoniak-N abs.	Ammoniak-N pCt.	Aminos.-N abs.	Aminos.-N pCt.	Zufuhr von Acid aspar.
M.	Gr. Leber,	17,0	15,5	91	0,88	5,2	—	—	
	Ikt., Zirrh.?	15,0	13,3	88	0,84	5,6	—	—	10 g
B.	Gr. Leber	12,9	—	—	0,92	7,1	0,27	2,1	
	Zirrh.?	13,5	—	—	0,65	4,8	0,35	2,5	10 „

Aus den wenigen Zahlen geht immerhin hervor, dass sich in der relativen Harnstoffzahl keine und bei den Aminosäuren (absolut) nur geringe Verschiebungen nach oben kenntlich machen. Die Ammoniakwerte bleiben ganz unbeeinflusst.



3. Alanin.

	Diagnose	N	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Aminos.-N		Mehr-aus-scheid.	Zufuhr v. Alan.
			abs.	pCt.	abs.	pCt.	abs.	pCt.		
L.	Zirrh., gr. Leber	10,4	9,5	91	0,38	2,9	0,11[1]	1,1		
		11,7	10,9	93	0,35	3,0	0,57[1]	4,8	0,46	10
B.	Zirrh., gr. Leber	6,7	—	—	0,54	8,0	0,16[1]	2,3		
		11,5	—	—	0,57	5,5	0,30[1]	2,6	0,14	10
B.	Zirrhose	12,6	—	—	1,33	10,5	0,54	4,3		
		15,1	—	—	1,23	8,1	1,31	8,6	0,77	20
S.	Zirrh.? Tb. hep.?	14,8	—	—	—	—	0,36	2,4		
		14,8	—	—	0,96	6,4	1,07	7,2	0,71	20
S.	Zirrhose	9,6	—	—	—	—	0,56	5,8		
S.		9,6	—	—	—	—	1,44	14,0	0,88	20
S.	Vit. cord., grosse	7,8	6,8	88	0,51	6,7	0,12	1,6		
	Leber	12,7	—	—	0,98	7,6	0,42	3,2	0,30	10
E.	Tub. pulm., Fett-	4,9	—	—	—	—	0,19	3,9		
	leber. (Exitus)	4,5	—	—	0,42	5,6	0,31	4,1	0,12	10
S.	Carc. pancr.,	7,9	—	—	0,18	3,8	0,10	2,1	—	10
	Met. (Exitus)									
W.	Vit. cord., gr.	12,3	—	—	—	—	0,38	3,1		
	Leber	14,4	—	—	—	—	0,82	5,6	0,44	20

1) Bestimmt nach der Methode von Henriques, die zu niedrige Werte gibt, aber doch brauchbare Vergleichszahlen.

Wenn wir die Zahlen für Alanin durchsehen, so ergibt sich, dass das Verhältnis Harnstoff-N:N offenbar unberührt bleibt (1 Fall). — Die Resultate für Ammoniak sind nicht so eindeutig, wie die der vorhergehenden Versuche mit Glykokoll und Asparaginsäure, weil an manchen Stellen die Bestimmung unterblieben ist. Bei Zufuhr von 10 g haben wir 3 brauchbare Vergleichswerte; in 2 Fällen ist die absolute Menge gleich geblieben, im dritten Fall beträgt die Mehrausscheidung allerdings 470 mg; zugleich erscheint die Menge des Gesamt-N aber stark vermehrt (von 7,8 auf 12,7 g), in viel höherem Maasse als der Menge des als Alanin zugeführten N entspricht; die beobachtete Mehrausscheidung darf also nicht allein auf Alanin bezogen werden. Bei Eingabe von 20 g finden wir sogar etwas weniger Ammoniak als am Vortage. Unsere Versuche zeigen mithin, dass auf Zufuhr von Aminosäuren keine gesetzmässige Mehrausscheidung von Ammoniak einsetzen muss.

Wir stellen uns damit in Gegensatz zu den Angaben von Schittenhelm und Katzenstein, welche beim normalen Hund bei Aminosäurenfütterung N und Ammoniak gleichmässig in die Höhe gehen sahen. Auch Samuely findet bei einem mit Pyrodin anämisch gemachten Tier eine Abhängigkeit des Ammoniak-N von dem als freie Aminosäuren eingegebenen N. Eine Erklärung dieser Differenz können wir nicht geben.

In allen Fällen macht Alanin eine Mehrausscheidung von Aminosäuren-N. Schon mit 10 g erhält man einen Ausschlag von 150—450 mg; besonders deutlich wird die Vermehrung dann bei Fütterung von 20 g. Die sicheren Zirrhosen ergeben dann Mehrausscheidung von 0,77 g, 0,88 g. Nun zeigt sich aber die überraschende Tatsache, dass

diese Zahlen gar nicht wesentlich höher sind, als die früher beim Normalen gefundenen Werte. Dort erhielten wir in einem Fall Ausscheidung von 0,98 g entsprechend 730 mg mehr ausgeschiedenem Aminosäuren-N, also fast so viel, als bei den beiden Zirrhosen.

Es scheint demnach nicht die Mehrausscheidung abnorm zu sein, sondern lediglich die Gesamtmenge des bestimmbaren Aminosäuren-N. Hier erhielten wir 1,3 g, Werte, wie sie beim Normalen bei weitem nicht erreicht werden. Der Leberkranke verwertet Alanin also nicht schlechter als der Gesunde, wie man bisher annahm; seine Aminosäurenausscheidung steht nur von vornherein auf einem höheren Niveau und kommt deshalb leichter zur Bestimmung, ein Moment, das inbezug auf die älteren Bestimmungsmethoden sehr zu beachten ist (cf. Samuely).

Dieser negative Befund ist aber kein Misserfolg, im Gegenteil, er rückt die Aminosäurenwerte, welche man ohne besondere Zufuhr erhält, nur in ein schärferes Licht. Und diese sprechen unserer Ansicht nach mit aller Deutlichkeit dafür, dass wir damit in der Tat ein Mittel in die Hand bekommen, mit grosser Sicherheit diffuse von lokalisierten Leberkrankheiten zu unterscheiden, und unter diesen wieder vornehmlich die zirrhotischen Prozesse zu diagnostizieren. Auch Amyloid kann offenbar Vermehrung der Aminosäuren machen, lässt sich gewöhnlich aber durch die begleitenden Symptome leicht gegenüber Zirrhose abgrenzen. Der eine positive Fall von Stauungsleber weist darauf hin, dass in vorgeschriebenen Stadien diese sekundäre Zirrhose der eigentlichen primären Zirrhose im wesentlichen gleichzusetzen ist.

Im folgenden sollen einige mehr theoretische Punkte berührt werden, die für die Beurteilung des im Urin bestimmbaren Aminosäuren-N von grosser Wichtigkeit sind.

Wir haben Steigerung der Aminosäurenwerte über 0,5 g gefunden bei den Leberzirrhosen, in einem Fall von Stauungsleber und Amyloid; ferner bei Pneumonie, Typhus und Pankreasdiabetes.

Es frägt sich nun, hat diese Abnormität bei den doch sehr verschiedenartigen Krankheiten vielleicht eine gemeine Ursache, lässt sich ein bestimmtes Organ dafür ansprechen, dass es gerade mit dem Aminosäurenstoffwechsel in besonders naher Beziehung steht, und darf man hinwiederum aus abnormen Ausscheidungsverhältnissen auf abnorme Funktion dieses Organs schliessen?

Wir werden im folgenden versuchen, wenigstens mit einiger Wahrscheinlichkeit der Ansicht Geltung zu verschaffen, dass der Leber neben ihrer Bedeutung für den Kohlehydratstoffwechsel auch für den Eiweissabbau, speziell die Aminosäuren, eine wichtige Rolle zukommt.



1. Wir können einmal nachweisen, dass experimentelle Leberschädigung beim Kaninchen Steigerung des Aminosäuren-N im Urin hervorruft.

Unterbindung des Ductus choledochus. In den ersten Tagen kommt es zu Nekrosen, später zu zirrhotischen Veränderungen. Der Ikterus an sich ist für die Aminosäurenausscheidung jedenfalls ohne Belang. Wir sahen das an klinischen Fällen und auch daran, dass bald nach erfolgter Operation, wenn der Urin tief grüngelb gefärbt erscheint, sehr viel Bilirubin enthält, die Vermehrung der Aminosäuren sich nicht zeigt; sie beginnt aber etwa nach 6 Tagen und nimmt dann konstant zu bis zum Tode des Tieres.

Das normale Kaninchen scheidet unter 50 mg Aminosäuren-N täglich aus. Die folgende Tabelle gibt die Resultate wieder, gewonnen an zwei operierten Tieren.

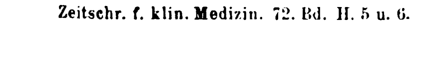
	N mg	Harnstoff-N abs.	Harnstoff-N pCt.	Ammoniak-N abs.	Ammoniak-N pCt.	Aminos.-N abs.	Aminos.-N pCt.	Tag nach Operation
1.	1111	946	85	12	1,1	10	0,9	1.
	571	480	84	8	1,4	36	6,3	3.
	828	697	84	25	3,0	49	6,0	6.
	1884	1531	82	72	3,8	93	5,0	10.
	1812	—	—	35	1,0	112	6,1	11.
2.	1532	—	—	32	2,0	108	7,0	5 (Ex. 6.)

Die Steigerung des Aminosäurenwertes ist deutlich; im letzten Fall ergab schon am 5. Tag nach der Operation die Untersuchung 108 mg, am folgenden Tage starb das Tier. Die Ammoniakzahlen sind ausgenommen den 10. Tag des ersten Versuchs nur mässig erhöht.

Von spezifischen Lebergiften kennt man vor allem den Phosphor. — Die Untersuchung des Urins eines mit Ol. phosphorat. vergifteten Tieres (3 × 2 mg an aufeinander folgenden Tagen) ergab: 3 Tage nach der letzten Einspritzung 56 mg (= 7,7 pCt.), weitere 5 Tage später 163 mg (= 43 pCt.)! Der Befund stimmt mit den Angaben der Autoren überein (Abderhalden, Jaksch, Jastrowitz, Taylor u. a.), welche auch Aminosäuren bestimmen konnten, besonders Leuzin und Tyrosin. Darf man diese Vermehrung nun auf die Leberschädigung beziehen?

Neben den Aenderungen des Stoffumsatzes (Loewi) kennt man vor allem die hochgradige Verfettung der Leber bei Phosphorintoxikation, sowie das Schwinden ihres Glykogens (Mohr u. a.). Wir suchten früher vergebens nach Krankheiten, die den allgemeinen Zellstoffwechsel betreffen und zugleich Vermehrung des Aminosäuren-N aufzuweisen hätten. Wir haben also auch keine Veranlassung, die Aminosäurenausscheidung auf die Stoffwechselalteration zu beziehen; anderseits aber legt die beobachtete Glykogenverarmung die Annahme einer exquisiten Leberschädigung doch sehr nahe.

2. Abgesehen von Leberaffektionen lassen diejenigen Krankheiten, welche Vermehrung der ausgeschiedenen Aminosäuren ergaben, eine be-





stehende Leberschädigung nicht ausschliessen. Bei Pneumonie können wir allerdings keinen zwingenden Grund dafür finden; der Zerfall von Leukozyten, der Kernsubstanz, bedingt die Steigerung nicht, denn diese tritt schon vor der Lösung der Pneumonie auf; das Fieber als solches auch nicht. Ein Hinweis darauf, dass doch unter Umständen gewisse Beziehungen zwischen dem pneumonischen Krankheitsbild und der Leber bestehen können, ist aber vielleicht der bei schweren Fällen vorkommende Ikterus. Ob mechanische oder nervöse Anomalien dem zugrunde liegen, weiss man nicht; es ist für die vorliegende Frage auch belanglos. Jedenfalls ist damit eine Brücke geschlagen für das Verständnis von Leberveränderungen bei Pneumonie.

Bei Typhus liegt die Sache viel einfacher. Man kennt die charakteristische Alteration, welche diese Krankheit im Leberparenchym hervorbringt. Ein möglicher Zusammenhang lässt sich nicht von der Hand weisen.

Ebenso bei Pankreas-Diabetes. Wir untersuchten 2 Diabetiker auf Aminosäurensteigerung, fanden aber normale Werte. Der Hund, dessen Pankreas zum grössten Teil herausgenommen war und 100 g und mehr Zucker täglich ausschied, gab 0,52 g Aminosäuren-N, 1,09 g Ammoniak-N bei 500 Pferdefleisch, während ein normales Tier nur 0,13 g, 0,09 g ausschied. Aus den Erfahrungen auf dem Gebiete der Kohlehydrate kennt man den innigen Zusammenhang zwischen Leber und Pankreas; es sei nur an das mengelhafte Glykogenbildungsvermögen erinnert bei Pankreasexstirpation. Es scheinen also auch im Eiweissstoffwechsel diese zwei Organe Fühlung zu haben.

Man kann die beobachtete Aminosäurensteigerung also zwanglos in jedem Fall mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine Erkrankung der Leber zurückführen.

Für die Vorstellung, welche man sich über die Bedeutung dieser Abnormität zu machen hat, ist von Wichtigkeit, dass einer Hyperazidaminurie auch eine Vermehrung des Aminosäuren-N im Blute entspricht. Die normalerweise bei Kaninchen vorhandenen Mengen sind so gering, dass die Ausschläge, welche man nach Enteiweissen mit Eisen (Michaelis und Rona) erhält, wenige Tropfen der Titrierflüssigkeit ($N/_5$ NaOH) betragen, also nahe an der Grenze der Leistungsfähigkeit der Methode liegen. Sichere Befunde erhielten wir aber in Fällen, bei denen im Urin die Aminosäuren deutlich vermehrt waren. So in einem Fall von experimenteller Phosphorvergiftung und in einem anderen, bei dem Glykokoll verfüttert worden war. Das erste Kaninchen schied am Tage vor der Entblutung 0,163 g Aminosäuren-N aus = 43 pCt. In 100 g Karotisblut fanden wir 0,227 g Aminosäuren-N. — Beim zweiten Tier (normal) erhielten wir im Urin nach Eingabe von 4 g Glykokoll 106 mg; 2 Tage später Entblutung aus der Karotis, $3^1/_2$ Stunden nach der Zufuhr von wieder 4 g; in 100 g Blut waren 75 mg Aminosäuren-N.



Wir legen auf die absoluten Zahlen selbst nicht viel Gewicht, weil besonders die Umrechnung kleine Mängel der Titration zu grossen Fehlern machen kann. Aber es ist doch zu betonen, dass in beiden Fällen schon bei der Titration relativ viel Lauge verbraucht wurde, wie man es bei normalem Gehalt des Bluts an Aminosäuren nie sieht; es ist dort nichts Ungewöhnliches, dass schon 2 Tropfen genügen, um die Farbe der N-Reaktion zu erhalten. Eine Vermehrung besteht also sicher, und zwar gleichzeitig mit vermehrter Aminosäurenausscheidung im Urin.

Es war dies im Hinblick auf Glykämie und Glykosurie eigentlich auch zu erwarten. Den einzigen Grund zur Störung dieses Verhältnisses konnte die Niere abgeben und unsere nächste Aufgabe war nun festzustellen, ob z. B. bei Urämie eine Stauung von Aminosäuren erfolge. Die Annahme, der dabei oft erhöhte Rest-N beruhe auf dem Gehalt des Bluts an Aminosäuren hat allerdings nie Fuss fassen können. Nach den üblichen Bestimmungsmethoden fand man wenigstens $^4/_5$ des Rest-N durch Harnstoff gedeckt.

Wir untersuchten das Blut von 3 urämischen Menschen. In den 2 ersten Fällen enteiweissten wir Serum allein; es fanden sich in einem Fall in 100 ccm 53 mg Rest-R, 4 mg Aminosäuren-N (Fehlergrenzen); im anderen 130 mg Rest-N und ein nicht bestimmbarer Aminosäurenwert (2 Tropfen Lauge verbraucht). Im dritten Fall gelangte frisches Blut zur Verarbeitung; es fanden sich 85 mg Rest-N, 24 mg Ammoniak-N und 8 mg Aminosäuren-N. Auffallend ist das Verhalten des Rest-N, welcher trotz sicherer Diagnose eben nicht immer erhöht ist; ferner die durchaus normalen Zahlen für Aminosäuren-N.

Wir halten uns damit für berechtigt, ein Parallelgehen der Aminosäurenkonzentration in Blut und Urin annehmen zu dürfen.

Die Ursache für das Anwachsen der Aminosäurenmenge im Blut scheint nach unseren Erfahrungen in der Leber selbst zu liegen. Entweder produziert die Leber abnorm viel Aminosäuren aus ihrem eigenen Zellmaterial, oder die Umwandlung der vom Darm her zugeführten Aminosäuren ist verschlechtert, ein Teil passiert unverändert.

Demgegenüber wollen wir nun gleich bemerken, dass die Aminosäuren garnicht als solche an die Leber herankommen. Seit langer Zeit beschäftigt man sich mit der Frage der Resorption von Eiweisskörpern und als einziger positiver Befund, welcher ihre Resorption als Aminosäuren möglich erscheinen lässt, steht eigentlich nur das Resultat da, welches Cohnheim am isolierten Darm von Oktopoden erhielt; durch die sehr schöne Versuchsanordnung konnte der Autor zeigen, dass die Eiweissresorption in Form ihrer kristallinischen Spaltungsprodukte erfolgt. Viele andere Autoren suchten vergeblich danach; sogar bei Eckschen Hunden, bei welchen das arterielle Blut dem Blut der Vena portae theoretisch gleichzusetzen ist, konnte Abderhalden durch Fütterung mit Gliadin, Fleisch und Eiereiweiss keine Verschiedenheit des Serum-



eiweisses an Glutaminsäure nachweisen; Freund findet im Gegenteil bei Durchblutung eines in Verdauung befindlichen Darms, dass nicht koagulables N-haltiges Material nur in sehr geringer Menge aufgenommen wird.

Wenn die Leber eingeschaltet liegt zwischen Darm und das übrige Gewebe, und die dort entstandenen Aminosäuren (cf. Kutscher und Seemann, Cohnheim) abfangen und umwandeln soll, so muss sich eine Verschiedenheit des Pfortaderbluts und des arteriellen Bluts in ihrem Gehalt an Aminosäuren nachweisen lassen.

Unsere Versuche betreffen 3 Kaninchen und 1 Hund: Ka. I. — Zufuhr von 4,16 g Glykokoll, Operation nach 3 Stunden. Aethernarkose. Freipräparieren der Karotis und Einführen einer Glaskanüle. Eröffnung des Abdomens. — Hierauf holten wir aus der Pfortader so viel Blut als fliessen mochte (dicke Metallkanüle mit Schlauchansatz) und schnürten die Pfortader ab. Im Anschluss daran liessen wir die Klemme an der Karotis frei und suchten auch dort möglichst viel Blut zu bekommen.

V. portae: Menge 11,27 g. — In 100 Blut:	Rest-N	166	mg
	NH_3-N	85	"
	Amins.-N	95	"
Karotis: Menge 9,68 g. — In 100 Blut:	Rest-N	326	"
	NH_3-N	115	"
	Amins.-N	48	"

Das Resultat entsprach nicht unseren Erwartungen; einmal besteht zwar deutliche Differenz im Gehalt des Bluts an Rest-N, das Plus liegt aber auf Seite des Karotisbluts; ebenso verhält sich das Ammoniak; der Aminosäuren-N war allerdings grösser als im arteriellen Blut, die verwendeten Mengen sind aber so klein, dass wir aus diesen Zahlen gar nichts machen können. Wir geben diesen Versuch auch mehr der Vollständigkeit wegen wieder. — Ka. II. Wir änderten die Versuchsanordnung ein wenig. Eingabe von 4 g Glykokoll, Operation nach 3 Stunden (das über 3 kg schwere Tier hat zwei Tage gehungert). Narkose. Freipräparieren der Karotis, Einführen der Glaskanüle, Eröffnung des Abdomens. Abklemmen der Vena cava inf., Herumführen einer losen Schlinge um die Vena portae nahe dem Hilus. Jetzt Oeffnen der Klemme an der Karotis und darauf Zuschnüren der Pfortaderschlinge. Nach einiger Zeit, als die Stauungserscheinungen sich deutlich bemerkbar machten und die Vena portae selbst zu einem dicken Strang geworden war, einstechen mit einer spitzen Metallkanüle, worauf das Blut rasch abfloss:

Karotis: Menge 36,7 g. — In 100 Blut:	Rest-N	82	mg
	NH_3-N	7	"
	Aminos.-N	43	"
Vena portae: Menge 51,3 g. — In 100 Blut:	Rest-N	86	mg
	NH_3-N	5	"
	Aminos.-N	33	"



Wir hatten grössere Mengen zur Verfügung, wodurch die Fehler geringer werden. Auch glaubten wir damit eine Verbesserung angebracht zu haben, dass wir zuerst das arterielle Blut entnahmen, nachher erst das der Venae portae, aus naheliegenden Gründen; ferner, dass wir den Einfluss der Verdünnung einzuschränken suchten durch Ligieren der Vena cava inf.; wir bekamen auf diese Art Blut aus der Vena hepatica, nur gemischt mit dem Blut der Vena cava sup. Der Erfolg war der, dass wir fast genau übereinstimmende Zahlen erhielten.

Ka. III. Dieselbe Versuchsanordnung:

Karotis: Menge 48,2 g. — In 100 Blut:	Rest-N	92	mg
	NH_3-N	12	„
	Aminos.-N	32	„
Vena portae: Menge 52 g. — In 100 Blut:	Rest-N	120	„
	NH_3-N	21	„
	Aminos.-N	42	„

Eine vollkommene Bestätigung des letzten Versuchs.

In beiden Fällen macht Zufuhr von Glykokoll beim Kaninchen Steigerung des Aminosäuren-N im Blut. Eine Differenz zwischen Vena portae und Karotis war aber nicht nachzuweisen; im Gegenteil, wenn man die Verdünnung durch die Cava sup. berücksichtigt, könnte man sogar sagen, jenseits der Leber seien mehr Aminosäuren vorhanden als in der Vena portae.

Dieser Befund nimmt der Leber also ihre regulierende Stellung im Zufluss und Abgabe der Aminosäuren. Sie verhält sich gewissermassen passiv. Beim Kaninchen entgeht ein gewisser Teil des einverleibten Glykokolls der umwandelnden Darmtätigkeit, wird resorbiert und unberührt, d. h. ohne von der Leber festgehalten zu werden, ausgeschieden. Der Darm des Fleischfressers ist leistungsfähiger; er lässt offenbar nur einen geringen Teil gebildeter Aminosäuren in die Pfortader übertreten, oder gar nichts. Es geht dies aus unserem letzten Versuch hervor an einem grossen Hund. Die Versuchstechnik war genau dieselbe, wie sie in den beiden letzten Fällen geübt wurde, und so kamen Mengen über 50 g zur Verarbeitung. Die bestimmten Mengen Aminosäuren-N sind aber ausserordentlich klein, fallen in die Fehlergrenzen. Natürlich ist damit ein Vergleich von Pfortader- und arteriellem Blut unmöglich; der Versuch hat aber doch einen gewissen Wert, weil er zeigt, dass der grösste Teil des Glykokolls offenbar nicht als solches resorbiert worden ist.

Die in pathologischen Fällen in vermehrter Menge ausgeschiedenen Aminosäuren sind also als selbständiges Produkt der kranken Leberzelle aufzufassen. Ob auch normalerweise die bestimmbaren Aminosäuren allein auf die Leber zu beziehen sind, muss dahingestellt bleiben.

Unter diesen Voraussetzungen verliert die Aminosäurenfütterung als Funktionsprüfung der Leber natürlich ihren Wert. Sie ist viel eher



eine funktionelle Prüfung des Darms. Das Glykokoll wird offenbar sehr vollständig bei Fleischfressern umgewandelt; Asparaginsäure weniger gut (Stolte), und von r-Alanin kommt regelmässig ein bestimmter Teil zur Ausscheidung. Alle drei brauchten wir eigentlich nicht; immerhin mag aus rein methodischen Gründen eine Leberaffektion durch Alanin leichter zu erkennen sein.

Ganz regelmässig findet man bei Hyper-Azidaminurie auch das Ammoniak erhöht, und es ist sehr wohl denkbar, dass zwischen Aminosäuren und Ammoniak engere Beziehungen bestehen, besonders im Hinblick auf die desamidierenden Eigenschaften der Leber (Lang).

Zusammenfassend ergeben sich aus den vorliegenden Untersuchungen folgende rein praktische Resultate:

Urobilinurie ist bei Leberaffektionen zwar eine häufige Erscheinung, weist aber nur dann auf ein funktionell beschädigtes Organ hin, wenn einerseits .eine Verminderung des Koturobilins, andrerseits ein vermehrter Zufluss von urobilinbildenden Stoffen (Blutzerfall), auszuschliessen sind.

In der Lävulose besitzen wir ein brauchbares Hilfsmittel zur Erkennung bestehender Leberaffektionen. Bei Gesunden beobachteten wir „alimentäre Lävulosurie“ in 10 pCt. der Fälle, bei klinisch Leberkranken in 50 pCt.; unter diesen sind Zirrhosen besonders zahlreich vertreten, lassen das Symptom zuweilen aber auch vermissen. Galaktose ist ist weniger geeignet.

Der im Urin ausgeschiedene Harnstoff gibt keine Anhaltspunkte für eine bestehende Lebererkrankung.

Die Ammoniakwerte stehen bei Leberkrankheiten hoch, bei Zirrhosen ausnahmslos abnorm hoch. Der diagnostische Wert dieser Erscheinung wird beeinträchtigt durch das Vorkommen ähnlicher Zahlen bei exzessiver Fleischnahrung, Fieber und verschiedenen Krankheiten, welche zu Azidose führen.

Als wichtiges funktionelles Diagnostikum lernt man das Verhalten der Aminosäuren kennen, welche bei Zirrhosen regelmässig vermehrt sind (über 0,5 g N). Die Bedeutung dieses Befundes wird dadurch erhöht, dass von allen anderen Leberkrankheiten nur bei einem Fall von Amyloid und einem Fall von ausgebildeter Stauungsleber dieselbe Abnormität zu konstatieren war; unter klinisch nicht Leberkranken fanden wir Hyperazidaminurie bei Pneumonie und Typhus, ferner bei Pankreasdiabetes (Hund). Der Leberkranke verwertet zugeführte Aminosäuren so gut wie ein Gesunder.

Herrn Prof. D. Gerhardt bin ich für manchen wertvollen Ratschlag zu grösstem Dank verpflichtet.



Literatur.

1) Abderhalden, Klinische Eiweissuntersuchungen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 2. S. 642. — Abbau und Aufbau der Eiweisskörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 44. S. 17. — Abderhalden u. Barker, Der Nachweis von Aminosäuren im Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42. S. 524. — Abderhalden u. Rona, Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Eiweissassimilation im tierischen Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 397. — Abderhalden u. Schittenhelm, Ueber den Gehalt des normalen Menschenharns an Aminosäuren. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 339. — Abderhalden u. Teruchi, Abbau einiger Aminosäuren und Peptide im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 159. — Abderhalden u. Bergell, Abbau der Peptide im Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 39. S. 9. — Abderhalden u. Schittenhelm, Ueber den Abbau razemischer Aminosäuren im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 51. S. 323. — Abderhalden, C. Funk u. E. London, Ueber Assimilation des Nahrungseiweisses im tierischen Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 51. S. 269. — Abderhalden u. Bergell, Monoaminosäuren im Harn von Kaninchen nach Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 39. S. 464. — Abderhalden u. Schittenhelm, Studium über Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 49. S. 41. — Abderhalden u. London, Ueber Verwertung von tief abgebautem Eiweiss im tierischen Organismus (Eckscher Hund). Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 54. S. 80. — Abderhalden u. Samuely, Beitrag zur Frage der Assimilation des Nahrungseiweisses im tierischen Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 46. S. 193. — 2) Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 15. S. 334 u. 546. Bd. 16. S. 453. — 3) Badt, Beitrag zur Lehre vom Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Dissert. Berlin 1891. — 4) Bauer, Weitere Untersuchungen über alimentäre Galaktosurie. Wien. med.Wochenschr. 1906. Bd. 56. — 5) Bergmann, Ueber den Befund von Verbindungen im Blut, die mit Naphthalinsulfochlorid reagieren. Hofm. Beitr. 1905. Bd. 6. S. 40. — Bergmann u. Langstein, Ueber die Bedeutung des Reststickstoffs des Bluts für den Eiweissstoffwechsel unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Hofm. Beitr. 1905. Bd. 6. S. 27. — 6) Biedl u. Winterberg, Beitrag zur Lehre von der ammoniakentgiftenden Funktion der Leber. Pflügers Arch. 1902. Bd. 88. S. 140. — 7) Bingel, Gewinn von Glykokoll aus normalem Blut. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 57. S. 382. — 8) Blumenthal, Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Hofm. Beitr. 1905. Bd. 6. S. 329. — 9) Bönniger u. Mohr, Die Säurebildung im Hunger. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 3. S. 675. — 10) Bouma, Zur Frühdiagnose des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1902. S. 866. — 11) Braunstein, Ueber die Harnstoffbestimmung im Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. 1901. Bd. 31. S. 381. — 12) Brugsch u. Hirsch, Gesamt-N und Aminosäurenausscheidung im Hunger. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 3. S. 638. — Eiweisszerfall und Azidosis im extremen Hunger mit besonderer Berücksichtigung der N-Verteilung im Harn. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 1. S. 419. — 13) Carraro, Ueber Regeneration in der Leber. Virch. Arch. 1909. Bd. 195. — 14) Charnas, Ueber die Darstellung, das Verhalten und die quantitative Bestimmung des reinen Urobilins und Urobilinogens. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 20. H. 4 u. 5. S. 401. — 15) Cohnheim, Versuche über Eiweissresorption. Z. f. phys. Chem. Bd. 59 u. 61. S. 239 u. 189. — Weitere Mitteilungen über Eiweissresorption. Versuch an Oktopoden. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 35. S. 396. — Die Umwandlung des Eiweisses durch die Darmwand. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 33. S. 451. — 16) Cremer, Physiologie des Glykogens. Asher-Spiro. 1902. Jahrg. 1.



S. 803. — 17) Czerny, Zur Kenntnis der Gastro-Enteritis im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1897. Bd. 44. N. F. S. 15; 1898. Bd. 45. S. 271. — 18) Dastre u. Arthus, Arch. de phys. 1889. S. 725. — 19) Embden u. Glässner, Ueber den Ort der Aetherschwefelsäurenbildung im Tierkörper. Hofm. Beitr. Bd. 1. S. 310. — Embden u. Knoop, Ueber das Verhalten der Albumosen in der Darmwand und über das Vorkommen von Albumosen im Blut. Hofm. Beitr. Bd. 3. S. 120. — Embden u. Marx, Ueber das Glykokoll des normalen Harns. Hofm. Beitr. Bd. 11. S. 308. — 20) Eppinger, Zur Theorie der Harnstoffbildung. Hofm. Beitr. Bd. 6. S. 481. — Zur Lehre von der Säurevergiftung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 3. S. 530. — 21) Erben, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 43. S. 323. — 22) Exner, Bemerkungen zur Glykosurie bei Cholelithiasis. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Bd. 31. S. 491. — 23) Fawitzky, Stickstoffumsatz bei Leberzirrhose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1889. Bd. 45. S. 429. — 24) Filippi, Der Kohlehydratstoffwechsel bei Eckschen Hunden. Zeitschr. f. Biol. Bd. 49. S. 511. — 25) Fischler, Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Habil.-Schr. Naumburg 1906. — Ueber die Wichtigkeit der Urobilinurie für die Diagnose für Leberaffektionen. Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 27. — 25a) Folin, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 32 u. 36. — 26) Forssner, Ueber das Vorkommen von freien Aminosäuren im Harn und deren Nachweis. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 15. — 27) Fränkel, Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie. Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 1255. — 28) Freund, Ueber den Ort des beginnenden Eiweissabbaues im gefütterten und hungernden Organismus. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 4. S. 1. — 29) Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. — 30) Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Karbonsäuren im Tierkörper. Hofm. Beitr. Bd. 11. S. 151, 158, 194. — 30a) Frey u. Gigon, Ueber quantitative Bestimmung des Aminosäuren-N im Harne mittelst Formoltitrierung. Bioch. Zeitschr. 1909. Bd. 22. — 31) Fromm, Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen. Strassburg 1903. Trübner. — 32) Garrod u. Hopkins, The unity of urobilin. Journ. of phys. 1896. Bd. 20. S. 111. — 33) Gerhardt, Ueber Urobilin. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. S. 302. — Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus. Diss. Berlin 1889. — 33a) Glässner, Funktionelle Prüfungen der Leber. Zeitschr. f. Path. u. Ther. Bd. IV. S. 336. — 34) Halasz, Die alimentäre Lävulosurie bei Leberkranken. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 21. S. 44. — 35) Hallervorden, Ueber Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen. Arch. f. exp. Path. 1880. Bd. 12. S. 274. — 36) Halpern, Zur Frage der N-Verteilung im Harn in pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 50. S. 355. — 37) Hammarsten, Zur Kenntnis der Lebergalle des Menschen. Mitteil. d. kgl. Ges. d. Wissensch. zu Upsala. 1893. — 38) Hayem, Quelques recherches sur l'urobilinurie. Gaz. méd. de Paris. 1887. — 39) Hildebrandt, Zur Urobilinfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 12 u. 50. — Ueber Vorkommen und Bedeutung des Urobilins im gesunden und kranken Organismus, im besonderen auch seine Beziehungen zum Ikterus. Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 14. — Studien über Urobilinurie und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 351. — 40) Hirschstein, Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 589. — 41) Hijmans van den Bergh, Gastroenteritis im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1897. Bd. 45. N. F. S. 265. — 42) Hofmeister, Ueber die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Arch. f. exp. Path. 1889. Bd. 25. S. 240. — 43) Hohlweg u. Voit, Einfluss der Ueberhitzung auf die Zersetzung des Zuckers im Tierkörper. Zeitschr. f. Biol. 1908. Bd. 51. S. 490. — Hohlweg u. Meyer, Quantitative Untersuchungen über den Rest-N des Blutes. Hofm. Beitr. Bd. 11. S. 381. — Hohlweg, Leberfunktionsprüfungen. Hab.-Schr. 1910. — 44) Hopkins u. Garrod, The percentage composition of urobilin. Journ. of phys. 1898. Bd. 22. S. 451. — 45) Hoppe-Seyler,



Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Virch. Arch. 1891. Bd. 124. S. 30. — 46) Horodynski, Salaskin u. Zaleski, Ueber die Verteilung des Ammoniaks im Blute und den Organen normaler und hungernder Hunde. Zeitschr. f. phys. Chem. 1902. Bd. 35. S. 246. — 47) Jaffé, Zur Lehre von den Eigenschaften und der Abstammung der Harnpigmente. Virch. Arch. 1869. Bd. 47. S. 405. — 48) Jaksch, Zur Kenntnis der Peptonurie bei Skorbut nebst Bemerkungen über Ikterus. Zeitsch. f. Heilk. 1895. Bd. 16. — Ueber die Verteilung der N-haltigen Substanzen im Harne des kranken Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47 u. 50. — Strassburger Naturforscherversammlung. 1885. — Ueber die Verteilung des N im Harn bei einem Fall von Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 40. S. 123. — 49) Jacoby, Ueber die fermentative Eiweissspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 30. S. 149. — Ueber die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 30. S. 174. — 50) Jastrowitz, Versuche über Glykokollabbau bei Leberschädigungen. Arch. f. exp. Path. Bd. 59. S. 463. — 51) Kausch u. Socin, Sind Milchzucker und Galaktose direkte Glykogen-Bildner? Arch. f. exp. Path. 1893. Bd. 31. S. 398. — 52) Kiener u. Engel, Sur les conditions path. de l'ictère et ses rap. avec l'urobilinurie. Arch. d. phys. 1887. Bd. 10. S. 198. — 53) Kimura, Untersuchungen der menschlichen Blasengalle. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79. S. 274. — 54) Knieriem, Beiträge zur Kenntnis der Bildung des Harnstoffs im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. 1874. Bd. 10. S. 263. — 55) Külz, Zur Kenntnis des menschlichen Leberglykogens. Pflügers Arch. 1877. Bd. 13. S. 267. — 56) Kunkel, Ueber das Auftreten verschiedener Farbstoffe im Harn. Virch. Arch. 1880. Bd. 79. S. 455. — 57) Kutscher u. Seemann, Zur Kenntnis der Verdauungsvorgänge im Dünndarm. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 34. S. 528. — 58) Landau, Ueber die N-Verteilung im Harne des gesunden Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 417. — Experimentelle Untersuchungen über Blutalkaleszenz und Azidose. Arch. f. exp. Path. Bd. 58. S. 207. — 59) Lang, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 3. S. 473. — Ueber Desamidierung im Tierkörper. Hofm. Beitr. Bd. 5. S. 321. — 60) Legg, Arch. f. exp. Path. 1874. Bd. 2. S. 384. — 61) Lesieurs, Monod u. Morel, Recherches expérimentales et cliniques sur la signification de l'urobilinurie. Compt. rend. Soc. biol. Bd. 64. S. 343. — 62) Lieblein, N-Ausscheidung nach Leberverödung beim Säugetier. Arch. f. exp. Path. Bd. 33. S. 319. — 63) Lipstein, Die Ausscheidung der Aminosäuren bei Gicht und Leukämie. Hofm. Beitr. Bd. 7. S. 527. — 64) Löwi, Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluss auf den Stoffwechsel. Noordens Handb. — Ueber das harnstoffbildende Ferment der Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. 1898. Bd. 25. S. 511. — 65) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Diss. Zürich 1875. — 66) Mancini, Aminosäuren im normalen und pathologischen Harn. Arch. de farmac. Sperim. Bd. 6. S. 332. — 67) Meister, Ueber die Regeneration der Leberdrüse und die Beteiligung der Leber an der Harnstoffbildung. Zentralbl. f. allg. Path. 1891. Bd. 2. — 68) Minkowski, Die Störungen der Leberfunktion. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. 1897. — Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Path. 1886. Bd. 21. S. 41. — Ueber die Ursachen der Milchsäureausscheidung nach Leberexstirpation. Zeitschr. f. exp. Path. 1891. Bd. 31. S. 214. — Minkowski u. Naunyn, Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. Arch. f. exp. Path. 1886. Bd. 21. S. 1. — 69) Miura, Beiträge zur alimentären Glykosurie. Zeitschr. f. Biol. 1895. Bd. 32. S. 281. — 70) Mohr, Ueber das Verhalten der Kohlehydrate im Körper phosphorvergifteter Tiere. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 1. S. 184. — Ueber die Ausscheidung von Aminosäuren im diabetischen Harn. Zeitschr. f. exp. Path. u.



Ther. Bd. 2. S. 665. — 71) Fr. Müller, Ueber die chemischen Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie. Verh. d. naturf. Ges. Basel 1901. — Ueber Ikterus. Verh. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kult. 1892. — 72) Münzer, Die Erkrankungen der Leber und ihre Beziehungen zum Gesamtorganismus des Menschen. Prag. med.Wochenschr. 1892. No. 34—35. — Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1893. Bd. 52. — 73) Naunyn, Diabetes mellitus. 1900. — 74) Nencki u. Pawlow, Die Ecksche Fistel. Zeitschr. f. exp. Path. 1893. Bd. 32. S. 161. — Nencki, Pawlow u. Zaleski, Ueber den Ammoniakgehalt des Bluts und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugetieren. Zeitschr. f. exp. Path. Bd. 37. S. 26. — 75) Neuberg, Die Physiologie der Pentosen und der Glukuronsäure. Asher-Spiro. Jahrg. 3. Bd. 1. S. 373. — 76) Neuberg u. Richter, Freie Aminosäuren im Blut bei akuter Leberatrophie. Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 14. — 77) Oppenheimer, Ueber die Ausscheidung von Alanin durch den Harn. Hofm. Beitr. Bd. 10. S. 273. — 78) Pavy, Die Physiologie der Kohlehydrate. Leipzig, Deuticke. 1895. — 79) Pflüger, Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. Bonn 1905. Hager. — 80) Pick, Zur Kenntnis der Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Zeitschr. f. Heilk. 1890. Bd. 11. S. 117. — Versuche über funktionelle Ausschaltung der Leber bei Säugetieren. Zeitschr. f. exp. Path. Bd. 32. S. 382. — E. Pick, Chem. Zentralbl. 1894. Bd. 2. — 81) Plaut u. Reese, Ueber das Verhalten in den Tierkörper eingeführter Aminosäuren. Hofm. Beitr. Bd. 7. S. 425. — 82) Pohl u. Münzzer, Ueber Entgiftung von Mineralsäuren durch Aminosäuren und Harnstoff. Zentralbl. f. Phys. Jahrg. 1906. Bd. 20. S. 232. — 83) Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Virch. Arch. Bd. 138. Suppl. S. 81. — 84) Popielsky, Ueber die Grösse der zuckerzurückhaltenden Funktionen der Leber. Zentralbl. f. Phys. 1900. Bd. 14. S. 193. — 85) Reiss, Ueber die Ausscheidung optisch aktiver Aminosäuren durch den Harn. Hofm. Beitr. Bd. 8. S. 332. — 86) Reusz, Ueber den Einfluss experimenteller Gallenstauung auf den Glykogengehalt der Leber und der Muskulatur. Arch. f. exp. Path. Bd. 41. S. 19. — 87) Richter, Stoffwechseluntersuchungen bei akuter gelber Leberatrophie. Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 453. — 88) Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. 1888. No. 43 u. 44. — 88a) Rubinato, Stoffwechseluntersuchungen bei Leberzirrhose. Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. Bd. 8. S. 854. — 89) Sabatowski, Ueber alimentäre Lävulosurie. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 21. S. 794. — 90) Salaskin, Ueber die Bildung von Harnsteinen in der Leber der Säugetiere aus Aminosäuren der Fettreihe. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 25. S. 128. — Ueber das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 25. S. 449. — 100) Salkowski, Weitere Beiträge zur Theorie der Harnstoffbildung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 4. S. 100. — Ueber das Verhalten des Asparagins im Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42. S. 207. — 102) Samuely, Zur Frage der Aminosäuren im normalen und pathologischen Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 47. S. 376. — Stoffwechseluntersuchungen bei experimenteller Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 89. S. 220. — 103) Satta, Bemerkungen über die Stickstoffverteilung im Harn. Hofm. Beitr. Bd. 6. S. 358. — 104) Schittenhelm u. Katzenstein, Verfütterung von i-Alanin am normalen Hunde. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. 2. S. 560. — Ueber die Beziehungen des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff im Urin. Ein Beitrag zur Frage der Azidose. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 2. S. 542. — 105) Schmiedeberg u. Hans Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampherfütterung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 3. S. 422. — 106) Schröder, Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. Arch. f. exp. Path. Bd. 15. S. 364 u. Bd. 19. S. 373. — 107) Schulzen u. Nencki, Die Vorstufen des Harnstoffs im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol.



1872. Bd. 8. S. 124. — 108) Schulzen u. Ries, Die akute Phosphorvergiftung und die akute Leberatrophie. Char.-Ann. 1869. 15. 1. — 109) Simon, Ueber die Lösungsvorgänge bei der croupösen Pneumonie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 70. S. 604. — 110) Spiro, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung beim Hund und Kaninchen. Hofm. Beitr. Bd. 1. S. 269. — 111) Stadelmann, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891. Enke. — 112) Stejskal u. Grünwald, Ueber die Abhängigkeit der Kampher-Glykuronsäurepaarung von der normalen Funktion der Leber. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Jahrg. 22. No. 30. — 113) Stolte, Ueber das Schicksal der Monoaminosäuren im Thierkörper nach Einführung in die Blutbahn. Hofm. Beitr. Bd. 5. S. 15. — 114) Strauss, Zur Funktionsprüfung der Leber. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 757. — 115) Taylor, Ueber das Vorkommen von Spaltungsprodukten der Eiweisskörper in der degenerierten Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 34. S. 580. — 116) Voit, Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme von verschiedenen Zuckerarten. Zeitschr. f. Biol. 1891. Bd. 28. S. 245. — 117) Wakemann, Ueber die chemische Veränderung der Leber bei der Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 44. S. 335. — 118) Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. 1877. Bd. 7. S. 148. — 119) Weinland, Ueber die Bildung von Glykogen nach Galaktosefütterung. Zeitschr. f. Biol. 1900. Bd. 40. S. 374. — 120) Weintraud, Krankheiten der Leber. Noordens Handb. — Untersuchungen über den Stickstoffumsatz bei Leberzirrhose. Arch. f. exp. Path. 1893. Bd. 31. S. 30. — 121) Wohlgemuth, Zur Kenntnis des Phosphorharns. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 44. S. 74.



XXIII.

Aus dem Laboratorium der III. medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Baron A. v. Korányi) und aus dem Laboratorium des bakteriologischen Instituts der Universität in Budapest (Direktor: Prof. Hugó Preisz).

Die Beeinflussung der Lipoidhämolyse durch die Eiweissstoffe.

Von

Dr. **Julius Kentzler,**

Assistent der III. med. Klinik.

Wie bekannt, bewirken die Lipoidstoffe die Auflösung der roten Blutkörperchen. Diese Lyse ist keine spezifische, denn sie stellt sich ohne Rücksicht auf die Quelle der Blutkörperchen bei der passenden Konzentration des Lezithins ein. Die Versuche, die über die genannte Wirkung des Lezithins vorgenommen wurden, bewiesen, dass die durch Lezithin bewirkte Hämolyse eine geringere ist, wenn das native Blut, hingegen eine stärkere, wenn die gewaschenen, also vom eigenen Serum befreiten, Blutkörperchen verwendet werden.

Die Verringerung der lytischen Wirkung kann auf zweierlei Art entstehen. Entweder, indem sich ein Bestandteil des Serums mit dem Lezithin vereinigt; die so verringerte Menge, also die Konzentration des Lezithins reicht nicht zur Auflösung der Erythrozyten, oder aber ein mit den roten Blutkörperchen vereinigter Bestandteil des Serums vermindert deren Empfindlichkeit gegen das Lezithin und schützt hierdurch die roten Blutkörperchen gegen die lytische Wirkung des Lezithins. Im ersteren Falle kann von einer indirekten, im zweiten von einer direkten, die roten Blutkörperchen gegen die lytische Wirkung des Lezithins gerichteten schützenden Wirkung die Rede sein.

Auch eine andere Wirkung des Lezithins ist bekannt, welche gewissermassen der Wirkung des Komplementes entspricht. Durch das Lezithin können nämlich gewisse, allein keine hämolytische Wirkung ausübende Hämotoxine, ähnlich dem Komplemente, aktiviert werden, welch letzteres durch Erhitzen auf 56°, oder durch Kälte oder aber durch langes Stehen inaktivierte Immunhämolysine aktiviert.

Ein Teil meiner Versuche wurde im Laboratorium des bakteriologischen Institutes der Universität ausgeführt, zu welchen Versuchen der

Direktor des Instituts Prof. Hugo Preisz mir die nötigen Versuchsobjekte zur Verfügung stellte, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen innigsten Dank ausspreche.

Die zu beantwortenden Fragen waren folgende: Erstens, ob das Lezithin, welches das inaktive Kobragift zu aktivieren vermag, und derart die Hämolyse zustande bringt, auch bei Immunlysinen die Komplemente vertreten kann, zweitens ob die bei der Gegenwart eines Serums sich verringernde hämolytische Wirkung des Lezithins durch die Vereinigung mit einem Bestandteile des Serums, also mit dem Komplemente, oder mit dem Ambozeptor, oder durch andere Verhältnisse bedingt sei.

Um die Beantwortung der Fragen musste zuerst die blutkörperchenlösende Wirkung des Lezithins — es wurde stets das Mercksche Ovolezithin benutzt — wie auch der Grenztiter der Lösung bestimmt werden. Demzufolge stellte ich mit physiologischer NaCl-Lösung Emulsionen des Lezithins von verschiedener Perzentuation her, eine bestimmte Menge dieser Emulsionen wurde dann mit einer bestimmten Menge der zur Auflösung dienenden 5 proz. Blutzellenemulsion vermengt. Es stellte sich heraus, dass schon 1,0 ccm einer $^1/_2$ proz. Lezithinemulsion die gewählte 1,0 ccm Menge der Blutzellenemulsion zu lösen vermag. In den weiteren Versuchen wurde jedoch eine 1 proz. Lezithinemulsion benutzt, so dass die Ergebnisse der Versuche sich auf die Wirkung dieser Emulsion beziehen.

Es konnten gleich bei den ersten Versuchen Unterschiede gefunden werden, je nachdem das Lezithin nur auf die gewaschenen Blutkörperchen oder auf die sensibilisierten Erythrozyten, oder auf die sensibilisierten und auch mit Komplement versetzten Blutzellen eine Wirkung ausübte. Wie aus dem untenstehenden Versuchsprotokoll ersichtlich ist, bewirkt eine gewisse Menge der angewandten Lezithinemulsion an und für sich eher eine Hämolyse, als wenn auch Immunserum, also Ambozeptor vorhanden ist, und die Hemmung der Lyse ist noch ausgesprochener, wenn die Serummenge durch Hinzufügen des Komplements vermehrt wird.

5 proz. Rinder-Blutkörperch.-Emulsion	Immun-Hämolysin	Komplement (Schweineserum)	NaCl	$^1/_2$ proz. Lezithin-Emulsion	Lösung nach 2 Stunden Thermostat.
1,0	0,1	—	1,05	0,09	0
1,0	0,1	—	1,0	0,10	0
1,0	0,1	—	0,85	0,25	0
1,0	0,1	—	0,60	0,50	Geringe Lösung
1,0	0,1	—	0,35	0,75	Starke „
1,0	0,1	—	0,10	1,0	Kompl. „
1,0	—	—	1,15	0,05	0
1,0	—	—	1,10	0,10	0
1,0	—	—	0,95	0,25	Geringe Lösung
1,0	—	—	0,70	0,50	Starke „
1,0	—	—	0,45	0,75	Kompl. „
1,0	—	—	0,20	1,0	„ „



5 proz. Rinder-Blutkörperch.-Emulsion	Immun-Hämolysin	Komplement (Schweine-serum)	NaCl	1/2 proz. Lezithin-Emulsion	Lösung nach 2 Stunden Thermostat.
1,0	0,1	0,1	0,95	0,05	0
1,0	0,1	0,1	0,90	0,10	0
1,0	0,1	0,1	0,75	0,25	0
1,0	0,1	0,1	0,50	0,50	0
1,0	0,1	0,1	0,25	0,75	0
1,0	0,1	0,1	—	1,0	0
1,0	0,1	—	1,10	—	0
1,0	0,1	0,1	1,0	—	Kompl. Lösung
1,0	—	0,1	1,10	—	0
1,0	—	—	1,20	—	0

Wie stark diese Hemmung eintreten kann, zeigt uns ein anderer Versuch, in welchem, wie aus dem angegebenen Versuchsprotokoll ersichtlich ist, 0,1 ccm einer 1 proz. Lezithinemulsion, die allein noch keine vollständige Hämolyse bewirkte, die aktivierende Wirkung 0,5 ccm Komplementes hemmen konnte, welches Komplement schon in 0,2 ccm bei Vorhandensein von 0,1 Immunlysin die gegebene 1,0 5 proz. Blutzellenemulsion vollständig aufzulösen vermag.

5 proz. Blutzellen-Emulsion	Immun-Hämolysin	Komplement (Schweine-serum)	1/2 proz. Lezithin-Emulsion	NaCl	Lösung
1,0	0,1	0,1	0,1	0,4	0
1,0	0,1	0,2	0,1	0,3	0
1,0	0,1	0,3	0,1	0,2	0
1,0	0,1	0,4	0,1	0,1	Geringe Lösung
1,0	0,1	0,5	0,1	—	„ „
1,0	—	0,1	0,1	0,5	0
1,0	—	0,2	0,1	0,4	0
1,0	—	0,3	0,1	0,3	0
1,0	—	0,4	0,1	0,2	0
1,0	—	0,5	0,1	0,1	Geringe Lösung
1,0	0,1	0,1	—	0,5	Starke „
1,0	0,1	0,2	—	0,4	Komplett
1,0	0,1	0,3	—	0,3	„
1,0	0,1	0,4	—	0,2	„
1,0	0,1	0,5	—	0,1	„
1,0	—	—	0,1	0,6	Starke Lösung
1,0	—	0,5	—	0,2	0
1,0	0,1	—	—	0,6	0
1,0	—	—	—	0,7	0

Da durch Lezithinwirkung die Komplementaktivität gehemmt oder gar verhindert werden kann, frägt es sich, ob das der Lezithinwirkung ausgesetzte Serum eine Inaktivierung erleide, oder ob derjenige Faktor, welcher sich mit dem Lezithin zu vereinigen scheint, im aktiven und inaktiven Serum dieselbe Rolle spiele, um so mehr, da die hemmende Wirkung des Lezithins keine spezifische ist, demnach sich nicht nur auf eine gewisse Serumart bezieht, sondern stellen sich, wenn auch die Ver-

suche mit verschiedenem Sera durchgeführt werden — ich benutzte Meerschweinchen-, Pferde-, Rinder-, Schweine- und Menschenkomplement, welche Sera, wie bekannt, verschiedene aktivierende Wirkung besitzen — die gleichen Wirkungen ein.

Die diesbezüglichen Untersuchungen zeigten, dass sich das aktive wie auch das inaktive Serum gegenüber der Lezithinwirkung gleich verhält. Es können weder qualitative noch quantitative Unterschiede im aktiven oder inaktiven Zustande der benutzten verschiedenen Sera wahrgenommen werden, d. h. derjenige Faktor, welcher im komplementhaltigen Serum die Lezithinwirkung verhindern kann, befindet sich auch im Serum, welches durch Erhitzen oder durch Abkühlung oder durch andere Methoden inaktiviert, also der Komplementwirkung enthoben wurde.

Noch bevor ich auf die Untersuchung überging, in welchem Bestandteile des Serums die Lezithinlyse hemmende Wirkung zu suchen wäre, musste ich mich noch über andere Fragen Klarheit verschaffen. Ich musste mich zuerst mit der Wirkung des Lezithins auf den Immunambozeptor beschäftigen, erstens, da sich, wie es aus meinen Versuchen schien, beim gleichzeitigen Vermischen der Blutzellen mit dem Immunlysin und Lezithin eine derartige, wenn auch in geringerem Masse sich zeigende Verbindung einstellen kann, welche wir in dem Gemische von Komplement und Lezithin beobachten konnten, zweitens, da wir wissen, dass das Lezithin gewisse Hämotoxine — ich nenne das Kobragift — aktivieren kann.

5 proz. Blutzellen-Emulsion	Immunlysin		1 proz. Lezithin-Emulsion		Komplement	Lösung
1,0	0,1	24 stündiges Verweilen im Eisschrank	0,1	1/4 St. Thermost.	—	Komplett
1,0	0,1		—		0,5	„
1,0	—		0,1		0,5	0
1,0	—		—		0,5	0
1,0	—		—		—	0
1,0	—		0,1		—	Geringe Lösung

Die angestellten Versuche beweisen, dass das Immunlysin nach 24 stündigem Verweilen mit der Lezithinemulsion bei Zimmertemperatur auch ohne Komplementzugabe eine Lyse der Erythrozyten bewirken kann, demnach würde das inaktive Immunlysin durch die Lezithinwirkung wieder reaktiviert. Dass in diesem Falle keine durch das Lezithin verursachte Hämolyse vorhanden war, sondern die Wirkung des Immunlysins unterstützt wurde, bewies uns der Versuch, in welchem wir sensibilisierte rote Blutkörperchen der Lezithinwirkung aussetzten. Die Ergebnisse bestätigten die Annahme, dass das Lezithin als Aktivator diente, da die sensibilisierten roten Blutkörperchen nach 1/4 stündigem Verweilen im Brutschrank sowohl durch die Einwirkung des Lezithins, als auch des

Komplementes vollständig aufgelöst wurden, dieselbe Blutmenge hingegen ohne das Vorhandensein des Immunlysins gelangte auch bei der Gegenwart des Lezithins nicht zur Auflösung.

Diese Versuchsergebnisse schienen, verglichen mit den früher gefundenen, eine entgegengesetzte Richtung einzuschlagen und musste die Kontroverse durch neu angestellte Versuche aufgeklärt werden. Das Lezithin wie auch das Komplement bewirken die Aktivierung der inaktiven Immunlysine, und trotzdem, wenn die beiden gleichzeitig eine Wirkung ausüben, tritt nicht, wie zu erwarten wäre, eine gesteigerte Lyse ein, sondern die Wirkung der einen wird durch die andere gehemmt. Die Ursache dieser Erscheinung kann entweder darin liegen, dass die beiden Stoffe: das Lezithin und das Komplement, oder der die Komplementwirkung verursachende Stoff des Serums sich so innig mit einander verbinden, dass dadurch die Aktivierung des Lysins aufgehoben wird, angenommen, dass die Affinität zu einander eine stärkere sei, als die Affinität zu dem Immunkörper, oder darin, dass das Lezithin sich mit den Blutkörperchen vereinigt und auf diese Weise die hämolytische Wirkung des Systems (Immunkörper + Komplement) verhindert, während auch das Lezithin seine lösende Wirkung durch die Einwirkung eines im Serum sich befindlichen Stoffes einbüsst.

Zur Aufklärung der ersten Annahme wurde eine Versuchseinrichtung gewählt, bei welcher die Mischung des Lezithins und des Komplementes auf sensibilisierte Blutkörperchen einwirkte. Dieser Versuch zeigte uns, dass eine Lyse sich nicht einstellt, wenn auf die roten Blutzellen die angegebene Mischung einwirkt, ebenso wie auch dann keine Lösung eintritt, wenn zu den sensibilisierten Blutkörperchen zuerst das Lezithin, dann das Komplement, oder umgekehrt, gegeben wurde, die Wirkung der Aktivierung jedoch nicht abgewartet wird, sondern die Blutkörperchen nach einer $^1/_4$ stündigen Einwirkung des Lezithins oder des Komplements durch wiederholtes energisches Waschen von diesen befreit werden. Die so gewaschenen Blutkörperchen lösten sich nicht, demnach ist das Immunlysin nicht aktiviviert worden, nur wenn wieder neue Mengen des Lezithins oder des Komplementes zu den so behandelten Blutzellen zugesetzt wurden, trat die Lösung der noch immer sensibilisierten Erythrozyten ein. Die von den Blutkörperchen abpipettierten Flüssigkeiten, welche das Lezithin oder das Komplement enthielten, konnten auch bei anderen früher sensibilisierten Blutkörperchen keine Lyse bewerkstelligen, zum Beweis, dass in der $^1/_4$ Stunde, während welcher sie mit den sensibilisierten Blutzellen in Berührung kamen, keine Bindung mit dem Lysin eintrat, da nach Abzentrifugieren der Flüssigkeit, die genannten Stoffe wieder gefunden werden konnten, was auch die früher besprochene, hemmende Wirkung bewies. Durch diese Versuche kann als bewiesen angenommen werden, dass die Affinität zwischen Lezithin und Komplement stärker ist als die Affinität zu dem Immunambozeptor und dass das



aktivierende Vermögen des Lezithins und des Komplements, welche bei getrennter Anwendung zum Vorschein kommt, durch die gegenseitige starke Affinität vernichtet werden kann.

Zur Aufklärung der zweiten Annahme wählten wir eine derartige Versuchseinrichtung, bei welcher das Lezithin zuerst mit den roten Blutkörperchen vermengt (0,1 : 1,0) wurde, welche Mischung hierauf $^1/_4$ Stunde im Thermostat verweilt. Dann werden die Blutkörperchen vom Lezithin durch Waschen befreit und erst jetzt mit Immunlysin versetzt. Es trat auch jetzt keine Lyse ein, aber das hinzugefügte Lysin sensibilisierte die roten Blutkörperchen, denn es stellte sich nach späterem Hinzufügen des Komplements eine Hämolyse ein. Dies beweist uns, dass das Lezithin durch Waschen von den Blutkörperchen getrennt werden kann, es versetzt die Rezeptoren der Blutzellen nicht, da das nach dem Waschen hinzugefügte Lysin sich mit den Erythrozyten ebenso verbinden kann, wie wenn die frühere Behandlung derselben mit dem Lezithin überhaupt nicht stattgefunden hätte. Die Bindung des Lysins konnte sogar auch dann gefunden werden, wenn das Lysin und das Lezithin gleichzeitig mit den Erythrozyten vermischt wurden, da nach Auswaschen des $^1/_4$ Stunde lang wirkenden Lezithins das zugefügte Komplement die Lösung bewirkte, als ob das Lezithin in der Mischung überhaupt nicht vorhanden wäre.

Durch diese Versuche ist der Beweis gebracht, dass das Lezithin mit den roten Blutkörperchen sich nicht bindet und daher dieselben gegen die lösende Wirkung der Immunlysine nicht zu schützen vermag.

Jetzt kamen wir nun zur Untersuchung der Frage, welches der Stoff sei, der im Serum dem Lezithin gegenüber eine antagonistische Wirkung ausübt.

Zu diesem Zwecke setzten wir die roten Blutkörperchen der Lezithinwirkung aus. Das Lezithin verursachte eine Hämolyse. Zur Hemmung dieser Lyse, d. h. zur Hinderung der Lösungsfähigkeit des Lezithins versetzten wir verschiedene Eiweissstoffe in der Mischung, und zwar zuerst Serumalbumin, welches wie Fenyvesi bewies, die hämolytische Wirkung der Seifenlösung zu hemmen vermag. Da sich Serumalbumin in 0,85 proz. NaCl-Lösung vollständig löst, benutzte ich es zu den Versuchen in zweierlei Konzentration und zwar in einer 10 proz. und in konzentrierter Lösung. Zur Kontrolle diente in dieser Serie, wie sonst auch in den weiteren Untersuchungen, die gleiche (0,5 ccm) Serummenge. Wie ein aus den Versuchsprotokollen genommener Versuch zeigt, stellte sich die hemmende Wirkung des Serumalbumins nur in der konzentrierten Lösung ein, die 10 proz. Serumalbuminlösung konnte die durch Lezithin bedingte Lösung nicht verhindern.

Ausser der Serumalbuminwirkung untersuchte ich die Wirkung des Globulins und zwar sowohl die des Pseudoglobulins wie des Euglobulins, welche Stoffe mir Prof. Fenyvesi zur Verfügung stellte, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen innigsten Dank ausspreche. Ausserdem wurde



5 proz. Blutzellen-Emulsion	1 proz. Lezithin-Emulsion	Serum-albumin	Schweine-serum	NaCl	Lösung 10 proz. Serumalbumin-Serie	Lösung konzentrierte Serumalbumin-Serie
1,0	0,1	—	—	0,4	Komplett	Komplett
1,0	—	0,5	—	0,5	0	0
1,0	0,1	—	0,5	0,4	0	0
1,0	—	0,5	0,5	—	0	0
1,0	0,1	0,5	—	0,4	Komplett	0
1,0	—	—	0,5	0,5	0	0
1,0	—	—	—	1,0	0	0
1,0	0,1	0,5	0,5	—	0	0

die Wirkung des Peptons und zwar die des Wittepeptons, und die des Nukleoalbumins, insbesondere des Kaseins untersucht. Das Verfahren war das in der Serumalbumin-Serie benutzte, so, dass die Wiedergabe der einzelnen Versuche überflüssig ist. Ich muss nur erwähnen, dass ich die genannten Stoffe stets in konzentrierter, mit physiologischer NaCl-Lösung angefertigter Lösung zum Experimente benutzte und mich zur Kontrolle des Serums und ausserdem der konzentrierten Lösung des Serumalbumins bediente.

Die Versuche ergaben, dass die angegebenen vier Stoffe die Lezithinhämolyse nicht verhindern konnten, das zur Kontrolle dienende Serum und die konzentrierte Serumalbuminlösung hingegen die Lyse zu hemmen vermochten.

Die Untersuchungen bewiesen also, dass zwischen dem Serum und dem Lezithin eine antagonistische Wirkung vorhanden ist, welche sich in der hemmenden Wirkung der Lezithinhämolyse kundgibt. Diese hemmende Wirkung ist allein durch das Serumalbumin bedingt, die anderen Bestandteile des Serums insbesondere die anderen Eiweisstoffe vermögen eine solche Wirkung nicht auszuüben.

Aber auch diese Wirkung des Serumalbumins kann durch Denaturierung derselben aufgehoben werden. Ich denaturierte das Serumalbumin durch Alkohol, der so gewonnene Niederschlag löste sich in Wasser und in NaCl-Lösung nicht. Mit Lezithin vermengt, übt der denaturierte Eiweissstoff keine hemmende Wirkung aus, demnach ist die Hemmung der Lezithinhämolyse durch die nativen Serumalbumine bedingt.

Zusammenfassend können aus meinen Versuchen folgende bestimmt werden:

1. Das Lezithin allein löst die Erythrozyten.

2. Diese Lyse kann durch das Serum aufgehoben werden.

3. Die Hemmung der Lyse hängt allein vom Serumalbumingehalte des Serums ab, welches in konzentrierter und nativer Form die Lyse verhindern kann. Denaturiertes und diluiertes Serumalbumin kann keine Hemmung hervorrufen.



4. Die Erhitzung des Serums auf 56° (Inaktivierung) hat auf die hemmende Wirkung keinen Einfluss.

5. Das Lezithin kann das inaktive Immunlysin in einen aktiven Zustand überführen, aber die Affinität zu dem die Komplementwirkung ausübenden Serum ist eine grössere, als die zum Ambozeptor. Wenn daher in einer Mischung, ausser Lezithin und Blutkörperchen, Immunlysin (zwar in sehr starker Dilution!) und komplementierendes Serum vorhanden sind, zeigt sich die Affinität des Serums stärker und so bleibt die Lyse aus. Das aber dabei der Immunambozeptor keine Schädigung erlitt, zeigt uns, dass die Sensibilisierung der Erythrozyten stattfindet und bei späterer Hinzufügung von Komplement sich auch die Lyse derselben einstellt.

6. Eine derartige Verbindung zwischen Lezithin und roten Blutzellen; wie sie bei der Sensibilisierung durch Immunstoffe geschieht, kommt nicht zustande, demgemäss kann sich die Vereinigung der Immunkörper und der Blutkörperchen trotz der Gegenwart des Lezithins einstellen, ebenso, als ob das Lezithin in der Mischung überhaupt nicht vorhanden wäre.

XXIV.

Aus der medizinischen Abteilung B des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau.
(Primärarzt: Prof. Dr. Ercklentz.)

Studien über das antitryptische Vermögen diabetischen Blutes.

Von

Emil Neisser und **Harry Koenigsfeld.**

Auf die antitryptische Wirkung der Organsäfte und des Blutserums haben bereits Ende des vergangenen Jahrhunderts einige Autoren hingewiesen, so Pugliese und Coggi (43), Camus und Gley (14) sowie Fermi und Pernossi (18), des weiteren Roeden, Matthes und Weinland (zit. bei 16), ebenso Hahn (23). Ganz vereinzelt blieben jedoch zunächst Mitteilungen, ob das Antitrypsin im Blute bei Erkrankungszuständen ein verändertes Verhalten zeige, wie die von Ascoli und Bezzola (1), die eine Steigerung im Laufe der croupösen Pneumonie konstatierten. Erst als im Jahre 1906 unabhängig von einander und ziemlich gleichzeitig einerseits Eduard Müller und Jochmann (39—41), andererseits Eppenstein (16) in Gemeinschaft mit Stern fanden, dass Leukozyten, speziell die bei myelogener Leukämie, gegenüber Eiweiss eine verdauende Wirkung ausüben, also ein Ferment enthalten, das die Autoren als proteolytisches Ferment bezeichneten, wurde damit auch die Aufmerksamkeit wieder auf die fermenthemmende Wirkung des Blutes gelenkt. Es erschienen bald zahlreiche Untersuchungen über das Verhalten des Ferments und Antiferments bei verschiedenen Krankheitszuständen, so für die akuten Infektionskrankheiten von Wiens (49, 50), von Bittorf (6) bei der Pneumonie, von Herzfeld (25) für die Lues. Weitere Mitteilungen für einzelne Krankheitsgruppen machten alsdann Marcus (34), v. Bergmann und Meyer (5), letzterer wiederholt auch gesondert (37, 38) speziell für den Morbus Basedowii, Thaler (46) (puerperale Erkrankungen), Lust (32) (Ernährungsstörungen der Säuglinge), Becker (2), v. d. Heyde und Krösing (54) (Gynäkologie), Landois (31) (bösartige Geschwülste und Sepsis), Gräfenberg (21) (Schwangerschaft), Braunstein (8), Klug (30) (perniziöse Anämie, Tbc. pulmonum). Brieger und Trebing (11), die neben anderen Krankheiten speziell das Karzinom in den Kreis ihrer Untersuchungen zogen und den interessanten Befund einer Erhöhung des antitryptischen Titers bei Karzinomatösen erhoben,



deuteten dieses letztere auch von anderen Autoren bestätigte Resultat (30, 31, 53, 55, 57) anfänglich als eine für Karzinom spezifische Reaktion. Sie sahen dann aber in dieser Erhöhung des Titers eine allgemeine Kachexiereaktion (12, 13, 9) als sie eine solche auch bei anderen mit schwerem Eiweisszerfall einhergehenden Erkrankungen fanden, wie denn auch Braunstein (7) den Nachweis für experimentell erzeugten Eiweisszerfall erbrachte. Im allgemeinen sind jedoch nur wenige Autoren, wie z. B. Fürst (20), geneigt, diese Kachexiereaktion als solche zu akzeptieren. Die meisten, wie Meyer (38), Bergmann und Bamberg (5, 3, 4) sowie Jochmann (27) stehen ihr reserviert bzw. ablehnend gegenüber.

Näher eingegangen sei auf die von verschiedenen Seiten veröffentlichten Mitteilungen über den Antitrypsingehalt des Blutes beim Diabetes mellitus, da wir bei unseren experimentellen Untersuchungen uns speziell mit diesem Gegenstand beschäftigten.

Wiens (49) berichtet von drei mittelschweren Diabetesfällen eine Herabsetzung des Hemmungstiters im Blut. Bezüglich der Ursache lässt er in suspenso, ob fermentative Wirkungen des Pankreas dabei eine Rolle spielen oder ob durch den diabetischen Prozess bestimmte Veränderungen hervorgerufen werden, die auf den Hemmungstiter von Einfluss sein könnten. Marcus stellte dann bei einem 66 jährigen Manne mit einem seit 6 Jahren bestehenden Diabetes, der zur Zeit 5 pCt. Zucker ausschied, gleichfalls eine Abschwächung der antitryptischen Kraft des Blutes fest (34). Brieger und Trebing (11) stellten Untersuchungen an 13 Diabetesfällen an: 3 Fälle zeigten normales Verhalten, d. h. einen Titer, wie er beim Gesunden festgestellt wurde; bei 3 Fällen trat eine Vermehrung auf, doch waren diese kompliziert durch Psoriasis, Karzinom, bzw. Karzinomverdacht mit Tuberkulose. Interessant ist, dass bei diesen mit Diabetes kombinierten Karzinomfällen die Erhöhung des Hemmungstiters geringer war als bei den meisten anderen Karzinomen, das heisst solchen von Nichtdiabetikern. Bei den anderen 7 Fällen wurde eine Abnahme der Hemmungskraft konstatiert. In einer weiteren Veröffentlichung berichten gleichfalls Brieger und Trebing (13) über 3 Diabetesfälle, davon einem leichten Fall mit geringer Verminderung des Antitrypsingehaltes im Blute, über zwei davon mit Vermehrung, die sie auf die gleichzeitig vorhandene Kachexie zurückführen. Marcus (36) hat dann die Beziehungen des Antitrypsingehaltes des Blutes zum Diabetes weiter studiert und fasst seine Ergebnisse kurz dahin zusammen, dass er eine Verminderung des Antitrypsins fand, wenn der Diabetes nicht mit noch anderen schweren Läsionen wie Nephritis, mit ausgebreiteten Hautaffektionen (Psoriasis) oder sehr vorgeschrittener Kachexie kompliziert war. Des weiteren stellte er fest, dass die Zuckerausscheidung im Urin mit dem Antitrypsingehalt des Blutes insofern in Beziehung steht, als der schon an und für sich gegenüber dem normalen Blute verminderte Antitrypsingehalt mit steigendem Zuckergehalt im Urin noch weiter sank.



Wir selbst haben bei insgesamt 9 Diabetikern Bestimmungen des Hemmungstiters ausgeführt und gefunden:

Bei 3 Diabetikern einen normalen Index (2 leichte Fälle, 1 Diabetes + Tbc. pulmonum im Kachexiestadium).

Bei 6 Diabetikern eine Verminderung des Antitrypsingehaltes (5 Fälle als mittelschwer und schwer, der 6. als leicht zu bezeichnen).

Wir können also für die Mehrzahl der Fälle, speziell für alle irgendwie schwereren die Ergebnisse von Marcus bestätigen. Gelegentlich scheint jedoch Wiederansteigen des verminderten Antitrypsingehaltes im Blut mit dem Rückgang der Zuckerausscheidung nicht völlig zeitlich zusammenzufallen, da wir die gleiche Verminderung auch noch einige Zeit beobachten konnten, nachdem der Zuckergehalt des Urins bedeutend abgenommen hatte. Wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir hierin eine Analogie zu der bekannten Tatsache sehen, dass Erhöhung des Blutzuckergehaltes beim Diabetiker der Zuckerausscheidung im Urin im allgemeinen zwar parallel geht, dass aber eine Erhöhung im Blute selbst das völlige Schwinden des Zuckers im Urin noch einige Zeit überdauern kann[1]).

Das Antitrypsin halten Jochmann und Kantorowicz (28, 29, 27) und auch v. Bergmann (3) für eine echte Antikörperbildung gegenüber dem Pankreastrypsin und für identisch mit dem Leukozytenferment. Nach Jochmann entsteht der vermehrte Antitrypsingehalt durch eine Reaktion des Körpers auf einen irgendwo in ihm vorhandenen Trypsinreiz, mag dieser nun durch den Zerfall von polynukleären Leukozyten und das dadurch bedingte Freiwerden von proteolytischem Leukozytenferment verursacht sein oder durch Störungen im Pankreas oder durch andere Fermente, wie die bei der Autolyse der einzelnen Organe tätigen eiweissverdauenden Fermente, ferner durch die bei Karzinomkranken anscheinend im Krebsgewebe selbst produzierten, ins Blut gelangten proteolytischen und schliesslich auch durch Plazentafermente während der Schwangerschaft. Meyer (38) und Braunstein (8, 7) sind dagegen der Meinung, dass zwar das Antiferment als echter Antikörper aufzufassen ist, dass aber als Antigene das Pankreassekret und Leukozytenferment nur eine untergeordnete Rolle spielen, vielmehr wahrscheinlich die Antikörperbildung durch proteolytische Zellfermente angeregt wird, für deren Vermehrung im Blute Stoffwechselgifte verantwortlich gemacht werden. Cobliner (15) glaubt ebenfalls, dass beim Zustandekommen der antiproteolytischen Fähigkeiten des Serums, das Trypsin nur einer von vielen Faktoren ist und auch die proteolytischen Fermente der Körperzellen und gleichfalls die der Leukozyten hauptsächlich noch da-

1) Vgl. erst neuerdings K. Reicher, Stein und Mohr auf dem Kongress f. innere Medizin, Wiesbaden 1910 (Ref. der Deutschen medizin. Wochenschrift 1910, Nr. 18, S. 868).



bei in Betracht kommen. Mit diesen Erklärungsversuchen geben aber die Autoren vollständig den Spezifitätsbegriff preis, indem sie den verschiedensten Antigenen die Bildung des gleichen Antikörpers zuschreiben, was nach den gegenwärtigen Anschauungen der Immunitätslehre nicht möglich erscheint. Eine derartige Annahme wäre erst dann möglich, wenn es gelänge die Identität der oben genannten verschiedenen Fermente nachzuweisen. Schwarz (44, 45) ebenso Döblin (52) nimmt an, dass es sich bei der Fermenthemmung nicht um die Wirkung eines echten Antiferments handelt; der erstere hält sie — eine Ansicht, der sich neuerdings auch Bauer (51) anschliesst — für eine Funktion von Lipoideiweissverbindungen des Serums und bringt dafür auch experimentelle Untersuchungen, deren Beweiskraft allerdings Meyer leugnet. Schwarz gelang es, ein Serum, das durch Aetherbehandlung seiner Hemmungskraft beraubt war, durch Lipoidzusatz zu reaktivieren. Cobliner (15) hebt demgegenüber hervor, dass die durch Lipoidzusatz erzeugte hemmende Wirkung verschieden ist von der eigentlichen tryptischen Kraft des Serums, da diese durch Erhitzen auf 65° verloren geht, was bei einem Lipoidserumgemisch nicht der Fall ist. Rondoni (56), der ähnliche Untersuchungen wie Schwarz angestellt hat, kommt zu keinen endgültigen Resultaten. Es gehen also die Ansichten über die Natur des Antitrypsins noch auseinander. Von manchen Autoren wird als Beweis für die echte Antikörpernatur des Antitrypsins angeführt, dass die Hemmungskraft des Serums nicht in einer Vermehrung „indifferenter“ Bestandteile, Salze, Eiweisskörper und dgl. ihren Grund haben kann, da sich diese Hemmung dann in gleicher Weise gegen alle Fermente richten müsste. Schon Schwarz greift diesen Schluss an, da dabei stillschweigend die Voraussetzung gemacht wird, dass sich alle Fermente gleichen Einflüssen gegenüber gleich verhalten.

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der chemischen Zusammensetzung des Serums zu seiner Hemmungskraft liegen bisher nicht vor, nur solche, mit denen bezweckt wurde, durch Zusatz von chemischen Mitteln einen fördernden oder hemmenden Einfluss auf die tryptische Verdauung hervorzurufen. So stellte schon Rudolph Heidenhain 1875 fest (24), dass durch Zusatz von Natriumkarbonat oder Kochsalzlösungen, die bis zu 3 pCt. NaCl enthielten, die tryptische Verdauung beschleunigt wurde. Pfeiffer (zit. bei 48) wies nach, dass ein Zusatz von NaCl in jeder Konzentration die Verdauung hemme. Chittenden und Cummins (zit. bei 48) stimmen mit Heidenhain überein. Schliesslich fand Weiss, der die eben genannten Autoren erwähnt (48), dass Kochsalz je nach der Konzentration auf die Verdauung einen hemmenden oder fördernden Einfluss ausübt. Aehnliches stellte er für NaJ, NaBr, KCl, KJ und KBr fest. Von Traubenzuckerzusatz konnte er keine wesentliche Beeinflussung sehen.

Ausgehend von dem Gedanken, dass die chemische Zusammensetzung des Blutes in engen Beziehungen zu seiner Hemmungskraft stehe, haben wir nun eine Reihe von experimentellen Untersuchungen vorge-



nommen, die zur näheren Aufklärung dieser Verhältnisse beitragen sollen. Aus 3 Gründen wandten wir uns dabei dem Studium des Diabetes mellitus zu. Erstens sind bei diesem die oben dargelegten Veränderungen des antitryptischen Verhaltens genauer beobachtet worden, zweitens liegt hier eine deutliche Aenderung in der chemischen Zusammensetzung des Blutes vor und drittens schliesslich lassen sich dem Diabetikerblute analoge Verhältnisse, die einem normalen gegenüber eine Veränderung bedeuten, mit Leichtigkeit im Reagenzglase durch Zusatz von Dextrose herstellen.

Bevor wir unsere Versuchsergebnisse im einzelnen wiedergeben, seien einige Angaben über die dabei angewandte Methodik gemacht. Es bestehen in der Hauptsache zwei verschiedene Arten des Nachweises der Fermentwirkung. Bereits Claudio Fermi (17) benutzte Serumplatten, sodann Eppenstein-Stern (16) und auch bei ihren umfassenden Arbeiten Jochmann, Müller und ihre Mitarbeiter. Nachdem Jochmann und Müller gefunden hatten, dass der Eiter entsprechend seinem Gehalt an gelapptkernigen Leukozyten auf Serumplatten eine verdauende Wirkung ausübt, die durch Zusatz von normalem Blutserum gehemmt wird, titrierten sie das Antifermentvermögen des Blutes bei einigen Erkrankungen durch Zusatz von Eiter in verschiedenen Mengen aus. Für den Eiter als Testkörper führte Marcus (34) eine 1proz. Trypsinlösung ein, die allerdings selbst auf Eis eine geringe Haltbarkeit besitzt. Um diesem Uebelstande abzuhelfen, gibt er später eine 1proz. Trypsinlösung in Glyzerin und Wasser zu gleichen Teilen an (35), die nach gutem Durchschütteln für $^1/_2$ Stunde in den Brutofen bei 55° gestellt und dann filtriert wird. Diese Mischung hat u. a. den Vorteil sehr langer, vielleicht unbegrenzter Haltbarkeit. Von Müller-Jochmann, Brieger-Trebing, Marcus und anderen Untersuchern wurden als geeignet zur Auftragung des Blutes bezw. Eiters auf die Serumplatten zunächst Pipetten, Glasstäbe und Platinöse angegeben. Schliesslich wurde aber allgemein die letztere bevorzugt. Sie hat zweifellos den Vorteil, dass bei ihrer Anwendung nur geringe Blutmengen nötig sind, und noch in letzter Zeit hebt Brieger gegenüber manchen Angriffen die Genauigkeit bei einigermassen exakter Arbeitsmethode mit der Platinöse ausdrücklich hervor (9). Marcus (35) hat die Untersuchungstechnik auch dadurch noch weiter ausgebaut, dass er nicht das Blutserum allein benutzt, sondern, da das Gesamtblut eine höhere antitryptische Wirkung als das Serum ausübt, das ganze Blut, das er durch Zusatz von konzentrierter Glaubersalzlösung (3 Blut : 1 Glaubersalz) flüssig erhält. Bei dieser Versuchsanordnung ergibt das Blut eines gesunden Organismus, wenn es gegen die oben erwähnte Trypsin-Glyzerinlösung austitriert wird, bei 1 : 1 gerade noch Dellen.

Eine zweite vielfach angewandte Methode ist die Fuld-Grosssche (4, 22). Es wird bei dieser die verdauende Kraft steigender Mengen einer Trypsinlösung, bezw. die Hemmung derselben durch das zu unter-



suchende Blut an der Digestion einer 2 prom. Kaseinlösung geprüft, indem am Ende einer bestimmten Verdauungszeit im Brutschrank durch eine alkoholische Essigsäurelösung das vorhandene Kasein ausgefällt wird. Jede der Methoden hat ihre Vorzüge und Mängel (10, 19, 47), so dass ihre gleiche Bewertung durch Jacob (26) in gewisser Beziehung berechtigt erscheint.

Mit gewissen Modifikationen, die weiter unten dargelegt werden, haben wir selbst dem Plattenverfahren den Vorzug gegeben, da uns hierbei die Ablesung der Resultate leichter und weniger subjektiven Einflüssen unterworfen erschien und ausserdem, worauf auch schon Trebing und Diesselhorst (47) hinwiesen, dabei scharfe Grenzwerte, welche eine geringere Hemmungskraft des Blutes anzeigen, viel leichter zu ermitteln sind.

Eine Modifikation des Plattenverfahrens stammt von Mandelbaum (33), der die zu untersuchende Mischung auf Milchagarplatten bringt, auf denen eine Verdauung nach $^1/_2$ stündigem Verweilen der Platte bei 56° sich in dem Auftreten von hellen runden Scheiben äussert. Ein Nachteil dieser Methode liegt zweifellos darin, dass die hohe Temperatur von 56° die Hemmungskraft beeinflusst. Er benutzte auch Milch in Röhrchen analog der Fuld-Grossschen Methode. Ferner sei noch erwähnt, dass sich Schwarz (44) Mettscher Röhrchen mit koaguliertem Blutserum bediente und die Menge des verdauten Serums in Millimetern an dem Röhrchen abmisst.

Die von uns benutzten Serumplatten wurden in der üblichen von Löffler angegebenen Weise hergestellt, und zwar wurde für dieselbe Versuchsreihe immer ein und derselbe Satz benutzt, um so eventuell das Resultat störende Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des Serums auszuschliessen. Das Blut der Versuchspersonen wurde mittels Venenpunktion gewonnen, und 3 Teile in 1 Teil konzentrierter Glaubersalzlösung steril aufgefangen. Alsdann wurden Mischungen des Blutes mit der bekannten Trypsinglyzerinlösung in kleinen Reagenz- (Widal)-Röhrchen hergestellt, indem 1 Teil Blut mit 1—6 Teilen Trypsin und 1 Teil Trypsin mit 2—6 Teilen Blut zusammengebracht wurden. Als Einheit wurden dabei 0,5 ccm benutzt, die mit sterilen Präzisionspipetten entnommen wurden. Nach sorgfältigem Schütteln der Bluttrypsinmischungen wurden diese in sterile, dafür eigens konstruierte Kugelpipetten aufgezogen und auf je eine Serumplatte getropft. In derselben Weise fanden auch die anderen Untersuchungen, bei denen nicht Blut zur Verwendung kam, statt. Die Platten wurden in einen Brutschrank mit 37° Temperatur gebracht. Nach 24stündigem Stehen daselbst erfolgte die Ablesung.

Nach manchen anfänglichen Schwierigkeiten erwies sich uns diese Modifikation als in jeder Beziehung sehr vorteilhaft. Ein Nachteil ist zweifellos, dass dabei grössere Blutmengen erforderlich sind; doch kann dabei die Einheit auch ohne weiteres beliebig unter 0,5 ccm gewählt

werden. Die Methode soll im übrigen auch lediglich wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten bleiben und nicht für die allgemeine Praxis dienen. Anderseits ist ein Vorteil der grossen Blutmengen die Ausschaltung von manchen Fehlerquellen, die bei kleinen Quantitäten eher ins Gewicht fallen. Da ferner die Mischung schon im Röhrchen hergestellt wird, ist die gleiche Grösse der Tropfen auf den Platten nicht erforderlich. Trotzdem möchten wir hervorheben, dass mit Hilfe der Kugelpipetten die Tropfen überall ganz gleich ausfallen. Schliesslich kann man bei dieser Modifikation dauernd steril arbeiten und das störende Auftreten von Bakterienwucherungen auf den Platten ausschliessen.

Unsere ersten Versuche betrafen normales Blut, das wir gewissermassen künstlich, dem diabetischen ähnlich zu machen suchten, indem wir Dextrose, zunächst in Lösungen, später in Substanz zusetzten und nachsahen, ob das antitryptische Verhalten des Blutes beeinflusst wurde durch die Aenderung in der chemischen Zusammensetzung, die mittels des Zusatzes der Dextrose herbeigeführt wurde.

I.

Es wurde in zwei Versuchen Blut und 10proz. Dextroselösung zu gleichen Teilen, zur Kontrolle dasselbe Blut mit physiologischer Kochsalzlösung ebenfalls im gleichen Verhältnis gemischt. Dann wurden diese Mischungen sofort auf Serumplatten gegen Trypsin in der oben angegebenen Weise austitriert. Das Ergebnis war in beiden Versuchsreihen das, dass sich kein Unterschied in der antitryptischen Kraft zwischen den Versuchs- und Kontrollplatten zeigte.

II.

Dasselbe negative Resultat bekamen wir, wenn das mit Dextroselösung versetzte Blut in Röhrchen mit verschiedenen Mengen Trypsin gemischt wurde und davon erst nach 8tägigem Stehen im Brutschrank bei 37° Platten angelegt wurden.

III.

Dagegen ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollplatten, wenn Blut + Dextroselösung (und ebenso die Kontrollmischung Blut + Kochsalzlösung) auf 8 Tage in den Brutschrank bei 37° gestellt, das Trypsin erst nach dem Herausnehmen zugefügt wurde und dann erst die Anlegung der beiden Plattenserien erfolgte. Die Dellen waren auf den Versuchsplatten deutlich tiefer als auf den Kontrollplatten.

Freilich kann der eben beschriebene Versuch für sich allein als nicht absolut beweisend angesehen werden, da bei der Beurteilung der Tiefe der Dellen das subjektive Ermessen doch eine gewisse Rolle spielt. Als absolut beweisend müssen jedoch unsere nächsten Versuche angesehen werden, deren Anordnung der bereits beschriebenen genau entsprach:

Tabelle 1.

A. Blut + 10 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°	B. (Kontrolle) Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin
1 : 1	Bei A deutlich tiefere Dellen als bei B	1 : 1
1 : 2	Ueberall Dellen, bei A stärker als bei B	1 : 2
1 : 3		1 : 3
1 : 4		1 : 4
1 : 5		1 : 5
1 : 6		1 : 6
2 : 1	Deutliche Dellen — Keine Dellenbildung	2 : 1
3 : 1		3 : 1
4 : 1		4 : 1
5 : 1		5 : 1
6 : 1		6 : 1

Auch bei Benutzung einer 3 proz. Dextroselösung ergibt sich eine Beeinflussung der fermentativen Kraft des Blutes, wobei wir bemerken, dass diese Konzentration deshalb gewählt wurde, weil dann unter Berücksichtigung der Verdünnung der Zuckergehalt des Blutes 1,5 pCt. betrug, also annähernd den beim Diabetes im Blut überhaupt gefundenen Höchstwert an Zucker erreichte (vgl. v. Noorden 42):

Tabelle 2.

A. Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°	B. (Kontrolle). Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin
1 : 1	Ueberall Dellenbildung, bei A stärker als bei B	1 : 1
1 : 2		1 : 2
1 : 3		1 : 3
1 : 4		1 : 4
1 : 5		1 : 5
1 : 6		1 : 6
2 : 1	Dellenbildung, sukzessive schwächer werdend — Keine Dellenbildung	2 : 1
3 : 1		3 : 1
4 : 1		4 : 1
5 : 1		5 : 1
6 : 1	Keine Dellenbildung	6 : 1

Tabelle 3.

A. Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 27 Stunden bei 37°	B. (Kontrolle). Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin
1 : 1	Sukzessive stärker werdende Dellen — Keine Dellen	1 : 1
1 : 2		1 : 2
1 : 3	Schwache Dellen	1 : 3
1 : 4	Sukzessive stärker werdende Dellen	1 : 4
1 : 5		1 : 5
1 : 6		1 : 6
2 : 1	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1		3 : 1
4 : 1		4 : 1
5 : 1		5 : 1
6 : 1		6 : 1

Stellt man aus Tabelle 1 und 2 vergleichsweise die Resultate, die mit der 10proz. und 3proz. Lösung als Zusatz zu ein und demselben Blute gewonnen wurden, einander gegenüber, so ergibt sich Folgendes:

Tabelle 4. (Vergl. Tab. 1 u. 2.)

A. Blut + 10 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin
1 : 1			1 : 1
1 : 2	Ueberall Dellen, bei A. stärker als bei B		1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4			1 : 4
1 : 5			1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1			2 : 1
3 : 1			3 : 1
4 : 1			4 : 1
5 : 1			5 : 1
6 : 1	Deutliche Dellenbildung	Keine Dellenbildung	6 : 1

IV.

Den vorstehenden Mitteilungen von Versuchen mit normalem Blute reihen sich des weiteren Untersuchungen mit diabetischem an. Um den Einfluss des Zusatzes von Dextroselösung zu prüfen, wurde neben den Kontrollen mit NaCl-Lösung auch das Diabetiker-Blut ohne jeden Zusatz auf seinen antitryptischen Index untersucht, wobei wir die Angabe von Marcus, dass dieser erhöht sei, wie schon oben erwähnt, durchaus bestätigen konnten. Die Untersuchungen wurden entsprechend den vorangegangenen beim normalen Blute wiederum mit Zusatz von 10proz. und 3proz. Dextroselösung angestellt. Die Ergebnisse geben wir in den folgenden Tabellen:

Tabelle 5.

A. Diabetisches Blut + 10 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin
1 : 1	Dellenbildung	Keine Dellenbildung	1 : 1
1 : 2	Ueberall Dellenbildung, bei A stärker als bei B		1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4			1 : 4
1 : 5			1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1	Dellenbildung	Keine Dellenbildung	2 : 1
3 : 1	Keine Dellenbildung		3 : 1
4 : 1			4 : 1
5 : 1			5 : 1
6 : 1			6 : 1



Tabelle 6.

A. Diabetisches Blut + 10 pCt. Dextrose-lösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut + phys. Kochsalz-lösung : Trypsin
1 : 1	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 1
1 : 2			1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4			1 : 4
1 : 5			1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1	Deutliche Dellen	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1			3 : 1
4 : 1			4 : 1
5 : 1	Dellen angedeutet	Keine Dellen	5 : 1
6 : 1			6 : 1

Tabelle 7.

A. Diabetisches Blut + 10 pCt. Dextrose-lösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut + phys. Kochsalz-lösung : Trypsin
1 : 1	Deutliche Dellen	Dellen angedeutet	1 : 1
1 : 2	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4			1 : 4
1 : 5			1 . 5
1 : 6			1 : 5
2 : 1	Deutliche Dellen	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1			3 : 1
4 : 1	Keine Dellen		4 : 1
5 : 1			5 : 1
6 : 1			6 : 1

Tabelle 8.

A. Diabetisches Blut + 3 pCt. Dextrose-lösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut + phys. Kochsalz-lösung : Trypsin
1 : 1	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 1
1 . 2			1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4			1 : 4
1 : 5			1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1	Dellen	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1			3 : 1
4 : 1			4 : 1
5 : 1	Keine Dellen		5 : 1
6 : 1			6 : 1



Tabelle 9.

A. Diabetisches Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin
1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen, bei A grösser als bei B		1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1	Deutliche Dellen	Dellen angedeutet	2 : 1
3 : 1 4 : 1	Deutliche Dellen	Keine Dellen	3 : 1 4 : 1
5 : 1	Dellen angedeutet	Keine Dellen	5 : 1
6 : 1	Keine Dellen		6 : 1

Tabelle 10.

A. Diabetisches Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin
1 : 1	Deutliche Dellen	Dellen angedeutet	1 : 1
1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1	Dellen (schwach)	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1 4 : 1 5 : 1 6 : 1	Keine Dellen		3 : 1 4 : 1 5 : 1 6 : 1

Gegenüberstellung der Versuchsergebnisse bei Zusatz von 10proz. und 3proz. Dextroselösung bei demselben Blut ergibt folgendes Bild:

Tabelle 11. (Vergl. Tab. 6 u. 8.)

A. Diabetisches Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. Diabetisches Blut + 10 pCt. Dextroselösung: Trypsin
1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1 3 : 1 4 : 1	Dellen		2 : 1 3 : 1 4 : 1
5 : 1 6 : 1	Keine Dellen	Dellen angedeutet	5 : 1 6 : 1



Tabelle 12. (Vergl. Tab. 7 u. 10.)

A. Diabetisches Blut + 3 pCt. Dextroselösung : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. Diabetisches Blut + 10 pCt. Dextroselösung : Trypsin
1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1	Schwache Dellen	Deutliche Dellen	2 : 1
3 : 1	Keine Dellen	Deutliche Dellen	3 : 1
4 : 1 5 : 1 6 : 1	Keine Dellen		4 : 1 5 : 1 6 : 1

Wir möchten im Anschluss an die vorstehend wiedergegebenen Resultate zunächst bemerken, dass durch den Zusatz der wässrigen Dextroselösung keinerlei Hämolyse auftrat, die Erklärung einer Beeinflussung der fermentativen Kraft auf diesem Wege also auszuschalten ist. Um aber direkt nachzuweisen, dass die Dextrose allein das wirksame Moment darstellt, wurde diese auch in Substanz zum Blute zugesetzt. Die Versuchsanordnung war dieselbe, indem nach Zusatz der Dextrose die Mischungen und zur Kontrolle das Blut allein acht Tage im Brutschrank blieben, worauf Platten angelegt wurden.

V.

Versuch mit dem Blute eines Nichtdiabetikers.

Tabelle 13.

A. Blut + 2 pCt. Dextrose in Substanz : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Blut : Trypsin
1 : 1	Dellen	Keine Dellen	1 : 1
1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1	Dellen	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1	Schwache Dellen	Keine Dellen	3 : 1
4 : 1 5 : 1 6 : 1	Keine Dellen		4 : 1 5 : 1 6 : 1



VI.

Versuche mit Diabetikerblut.

Tabelle 14.

A. Diabetisches Blut + 1 pCt. Dextrose in Substanz : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut : Trypsin
1 : 1			1 : 1
1 : 2	Sukzessive stärker werdende Dellen	Keine Dellen	1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4			1 : 4
1 : 5	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1	Dellen	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1			3 : 1
4 : 1	Keine Dellen		4 : 1
5 : 1			5 : 1
6 : 1			6 : 1

Tabelle 15.

A. Diabetisches Blut + 1 pCt. Dextrose in Substanz : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut : Trypsin
1 : 1	Dellen	Keine Dellen	1 : 1
1 : 2			1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 4
1 : 5			1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1			2 : 1
3 : 1			3 : 1
4 : 1	Keine Dellen		4 : 1
5 : 1			5 : 1
6 : 1			6 : 1

Tabelle 16.

A. Diabetisches Blut + 2 pCt. Dextrose in Substanz : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 39°		B. (Kontrolle) Diabetisches Blut : Trypsin
1 : 1	Dellen	Keine Dellen	1 : 1
1 : 2			1 : 2
1 : 3			1 : 3
1 : 4	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 4
1 : 5			1 : 5
1 : 6			1 : 6
2 : 1	Deutliche Dellen	Keine Dellen	2 : 1
3 : 1	Schwache Dellen	Keine Dellen	3 : 1
4 : 1			4 : 1
5 : 1	Keine Dellen		5 : 1
6 : 1			6 : 1



Dass die Konzentration auch bei Zusatz von Dextrose in Substanz von Bedeutung für die Aenderung des tryptischen Verhaltens ist, ergibt ein Vergleich der Tabellen 15 und 16, die von Versuchen herstammen, die unter gleichen Bedingungen von demselben Blute angestellt wurden:

Tabelle 17. (Vergl. Tab. 15 u. 16.)

A. Diabetisches Blut + 1 pCt. Dextrose in Substanz : Trypsin	Verhalten nach 24 Stunden bei 37°		B. Diabetisches Blut + 2 pCt. Dextrose in Substanz : Trypsin
1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen (1 : 1 bei A schwächer als bei B)		1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1	Keine Dellen	Deutliche Dellen	2 : 1
3 : 1	Keine Dellen	Schwache Dellen	3 : 1
4 : 1 5 : 1 6 : 1	Keine Dellen		4 : 1 5 : 1 6 : 1

Es ergab sich also ein eindeutiger Ausfall bei sämtlichen Versuchen: Nach Zusatz von Dextrose zum Blut erfährt dessen fermentative Kraft eine Aenderung in dem Sinne, dass die antitryptische Wirkung geringer wird, mag dies auf einer Erhöhung des tryptischen oder einer Verminderung des antitryptischen Ferments beruhen.

Zunächst erhob sich der Einwand, ob nicht dabei das achttägige Stehen bei Brutschranktemperatur eine wichtige Rolle spiele. Wäre dem wirklich so, dann hätte auch nach dem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung die fermentative Kraft in demselben Sinne wie bei Zusatz der Dextroselösung sich ändern müssen. Der antitryptische Titer hat sich jedoch dabei niemals gegenüber dem des frisch entnommenen Blutes irgendwie geändert; selbstverständlich müssen dabei die durch Hinzufügen der Kochsalzlösung geschaffenen Verdünnungsverhältnisse entsprechend berücksichtigt werden. An zwei Beispielen (siehe umstehend Tabelle 18) sei dies genauer ausgeführt:

Es ist, da in der Versuchsreihe B das Blut mit Kochsalzlösung zu gleichen Teilen gemischt wurde, auf der Platte 1 : 1 nur so viel antitryptisches Ferment vorhanden, dass es dem Verhältnis $^1/_2$: 1 bzw. 1 : 2 entspricht; bei 1 : 2 ergibt Blut allein zu Trypsin Dellenbildung, also muss die Kochsalzmischung gleichfalls Dellenbildung ergeben, was ja tatsächlich der Fall ist. Bei Platte 2 : 1 der B-Reihe ist das Verhältnis des tatsächlich vorhandenen antitryptischen Ferments 1 : 1, also tritt auch hier entsprechend der Platte 1 : 1 der A-Reihe Dellenbildung auf. In



Tabelle 18.

A. Frisches Blut : Trypsin	Ergebnis nach 24 Stunden bei 37°		B. Blut + phys. Kochsalzlösung : Trypsin nach 8tägig. Stehen
1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1 3 : 1	Keine Dellen	Dellen	2 : 1 3 : 1
4 : 1 5 : 1 6 : 1	Keine Dellen		4 : 1 5 : 1 6 : 1

derselben Weise entspricht der Platte 4 : 1 der B-Reihe die Platte 2 : 1 der A-Reihe, und in der Tat ist bei beiden keine Dellenbildung vorhanden. 3 : 1 der B-Reihe würde entsprechen $1^1/_2$: 1 der A-Reihe, also einem Mittelwert zwischen 1 : 1 und 2 : 1; bei 1 : 1 ist Dellenbildung, bei 2 : 1 keine Dellenbildung; also ist es leicht denkbar, dass bei $1^1/_2$: 1 der A-Reihe, bzw. 3 : 1 der B-Reihe Dellenbildung auftritt.

Was im Vorstehenden gesagt wurde, gilt in derselben Weise für die Ergebnisse einer zweiten Reihe von Versuchen der gleichen Anordnung.

Tabelle 19.

A. Diabetisches Blut : Trypsin	Ergebnis nach 24 Stunden bei 37°		B. Diabet. Blut + phys. Kochsalzlösg. : Trypsin nach 8täg. Stehen
1 : 1	Keine Dellen	Dellen	1 : 1
1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Sukzessive stärker werdende Dellen		1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6
2 : 1 3 : 1 4 : 1 5 : 1 6 : 1	Keine Dellen		2 : 1 3 : 1 4 : 1 5 : 1 6 : 1

Hier entspricht nämlich 1 : 1 der B-Reihe der Platte 1 : 2 der A-Reihe, bei beiden Dellenbildungen. Ferner ist 2 : 1 der B-Reihe der Platte 1 : 1 der A-Reihe zu vergleichen, bei beiden Dellen fehlend.

Es bestehen also, wie nochmals hervorgehoben sei, zwischen den korrespondierenden Platten keinerlei Unterschiede.

Wir verfügen ferner über 9 Versuchsreihen, in denen Platten mit dem frisch entnommenen Blute sofort und nochmals von diesen nach achttägigem Stehen im Brutschrank angelegt wurden. Dabei fand sich nur in 2 Versuchsreihen insofern eine Aenderung, als auf je einer Platte bei dem frisch entnommenen Blute keine Dellenbildung eingetreten, bei dem konservierten eine solche in geringem Grade angedeutet war. Wir glauben in Anbetracht des eindeutigen Ausfalls der grossen Mehrzahl der Versuche, in denen keine Aenderung erfolgte, dabei unvermeidlichen Versuchsfehlern die Schuld zuschreiben zu können.

Es ergab sich die Frage, in welcher Weise der Zucker wirkt. Zunächst stellten wir, was von vornherein zu erwarten war, fest, dass der Zucker allein weder tryptische noch antitryptische Wirkung ausübt. 5proz., 10proz. und 20proz. Dextroselösung, auf Serumplatten gebracht ergaben nämlich keine Dellenbildung. Erfolgte in derselben Anordnung wie in früheren Versuchen die Austitrierung gegen Trypsin, so ergab sich keine Beeinflussung der tryptischen Kraft und der gleiche Ausfall wie in den Kontrollversuchen, die mit physiologischer Kochsalzlösung und Trypsin in derselben Art und Weise angestellt wurden. Es ist also erwiesen, dass Dextrose keinen direkten tryptischen oder antitryptischen Einfluss ausübt.

Es war noch die Möglichkeit zu untersuchen, ob Dextrose ein etwa im Blute vorhandenes Proferment, ein Trypsinogen, zu aktivieren vermag, so dass dann dadurch die Steigerung der tryptischen Kraft des Blutes nach längerer Einwirkung der Dextrose zustande kommt. Zu diesem Zwecke vermischten wir Blut mit 3proz. und 10proz. Dextroselösung zu gleichen Teilen, bzw. mit 3 pCt. Dextrose in Substanz, und zur Kontrolle benützten wir Blut mit physiologischer Kochsalzlösung bzw. Blut allein. Nach achttägigem Stehen im Brutschrank wurde je eine Platte angelegt. Eine Dellenbildung trat nicht auf, woraus zu schliessen ist, dass ein Trypsinogen, das durch Dextrose aktiviert werden könnte, nicht vorhanden ist. Um den Einwand zu widerlegen, dass bei diesem Versuche eine evtl. tryptische Wirkung durch das normale antitryptische Vermögen des Blutes verdeckt oder aufgehoben werden könne, benützten wir in gleicher Weise Blut, bei dem vorher durch ein halbstündiges Erwärmen auf 56° das antitryptische Ferment zerstört wurde. Das Ergebnis war gleichfalls negativ.

In der Erwägung, dass durch längere Einwirkung durch Dextrose ein indirekter Einfluss ausgeübt werden könnte durch Herabminderung oder Hemmung der fermentativen Kraft des Antiferments, wurden weitere Versuche angestellt, indem Mischungen von Antiferment — benutzt wurde das Mercksche Leukofermantin — mit 3proz. und 10proz. Dextroselösung und zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Teilen 8 Tage im Brutschrank belassen, sodann in der üblichen Weise gegen Trypsin austitriert und auf Platten gebracht wurden. Es ergab



sich kein Unterschied, so dass also die Dextroselösung auf die Wirkung des Antiferments keinen herabmindernden oder hemmenden Einfluss ausübt.

Ferner war die Möglichkeit gegeben, ob auf die tryptische Kraft ein fördernder Einfluss ausgeübt wurde. Um das zu entscheiden, wurden Mischungen von Trypsin mit 3proz. und 10proz. Dextroselösung und zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung nach achttägigem Stehen im Brutschrank gegen Antiferment, wiederum Leukofermantin, austitriert und Platten angelegt. Hier ergab sich, dass sich auf zwei Platten der Mischung von Trypsin und 10proz. Dextroselösung deutliche Dellen zeigten, während bei den entsprechenden Kontrollen keine Dellenbildung zu konstatieren war. Man kann hieraus wohl den Schluss ziehen, dass die verdauende Kraft des Trypsins durch die Anwesenheit von Dextrose eine Förderung erfährt.

Es geht also aus unseren Versuchen hervor:

1. Es ist möglich, die klinisch beobachtete Tatsache einer Verminderung des antitryptischen Gehalts im Blute von Diabetikern experimentell im Reagenzglas zu erweisen, indem man zu dem Blute Dextrose, sei es in Lösung, sei es in Substanz, hinzufügt.

2. Die Herabminderung des antitryptischen Gehalts im Blute von Diabetikern beruht vielleicht auf einer durch den erhöhten Blutzuckergehalt hervorgerufenen Förderung der tryptischen Kraft[1]).

Zum Schlusse gestatten wir uns Herrn Prof. Ercklentz für die gütige Förderung der vorliegenden Arbeit unseren ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Ascoli und Bezzola, Das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Blutserums bei der croupösen Pneumonie. Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 391. — 2) Becker, Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynäkologie. Münch. med. Wochenschrift. 1909. Nr. 27. — 3) v. Bergmann, Die klinische Bedeutung der tryptischen Fermente und ihrer Antikörper. Med. Klinik. 1909. Nr. 2. — 4) v. Bergmann und Bamberg, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20. (Daselbst auch die Fuldsche Methode zum ersten Mal publiziert.) — 5) v. Bergmann und Meyer, Ueber die klinische Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 37. — 6) Bittorf, Ueber die Verteilung des proteolytischen Leukozytenferments und seines Antiferments im Harn, Blut und Auswurf im Verlaufe der croupösen Pneumonie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 91. H. 9. — 7) Braunstein, Ueber die Entstehung und die klinische Bedeutung des Antitrypsins, besonders bei Krebskranken. Deutsche med.

1) Daraus sich ergebende Untersuchungen über den Zusammenhang des antitryptischen Vermögens mit dem Zuckergehalt im diabetischen Blute sind im Gange.



Wochenschr. 1909. Nr. 13. S. 573. — 8) Braunstein, Ueber das Wesen der Antitrypsinbildung im Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 11. — 9) Brieger, Demonstration zur Prognose des Karzinoms. Berl. klin. Wochenschr. 1910. 14. Febr. Ref. — 10) Brieger, Sitzung der Berliner med. Gesellschaft vom 8. Juli 1908, Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30. S. 1415. — 11) Brieger und Trebing, Ueber die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, speziell bei Krebskranken. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 22. — 12) Brieger und Trebing, Weitere Untersuchungen über die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, speziell bei Krebskranken. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29. — 13) Brieger und Trebing, Ueber die Kachexiereaktion, insbesondere bei Krebskranken. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 51. — 14) Camus und Gley, Compt. rend. de la soc. de biol. 1897. — 15) Cobliner, Ueber das Antitrypsin. Biochem. Zeitschr. Bd. 25. H. 6. 1910. — 16) Eppenstein, Ueber das proteolytische Ferment der Leukozyten, insbesondere bei der Leukämie und die fermenthemmende Wirkung des Blutserums. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 45. S. 2192. — 17) Fermi, Reagentien und Versuchsmethoden zum Studium der proteolytischen und gelatinolytischen Enzyme. Arch. f. Hygiene. Bd. 55. S. 140. — 18) Fermi und Pernossi, Ueber die Enzyme. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 18. S. 83. — 19) Fuld, Sitzung der Berliner med. Gesellsch. vom 8. Juli 1908. Ref. Berliner klin. Wochenschrift. 1908. Nr. 30. S. 1418. — 20) Fürst, Val., Zur Kenntnis der antitryptischen Wirkung des Blutserums. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 2. — 21) Gräfenberg, Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft (als Reaktion auf tryptische Einflüsse der Eioberfläche). Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 14. S. 702. — 22) Gross, O., Die Wirksamkeit des Trypsins und eine einfache Methode zu ihrer Bestimmung. Arch. f. exper. Pathol. 1907. Bd. 58. S. 157. — 23) Hahn, Martin, Zur Kenntnis der Wirkungen des extravaskulären Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 23. — 24) Heidenhain, Beitrag zur Kenntnis des Pankreas. Arch. f. Phys. Bd. 10. 1875. — 25) Herzfeld, Beitrag zur Briegerschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 49. S. 2182. — 26) Jacob, Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 27. — 27) Jochmann, Ueber die diagnostische und prognostische Bedeutung des Antitrypsingehalts im menschlichen Blutserum. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 43. — 28) Jochmann u. Kantorowicz, Zur Kenntnis der Antifermente im menschlichen Blutserum. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 14. S. 728. — 29) Jochmann u. Kantorowicz, Ueber Antitrypsine (Antipankreastrypsin und Antileukozytenferment) und Antipepsine im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. S. 153. — 30) Klug, Ueber Schwankungen des Antitrypsingehalts im menschlichen Blut während des Krankheitsverlaufes. Berliner klin. Wochenschrift. 1910. Nr. 50. — 31) Landois, Untersuchungen über den antitryptischen Gehalt des Blutes bei bösartigen Geschwülsten und septischen Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 10. — 32) Lust, Ueber die antiproteolytischen Substanzen im Blutserum gesunder und kranker Säuglinge. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 40. — 33) Mandelbaum, Neue Methoden zum Nachweis proteolytischer Fermente und deren Antifermente. Münch. med. Wochenschrift. 1909. Nr. 27. — 34) Marcus, Beitrag zur „Antifermentwirkung" des menschlichen Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14. S. 689. — 35) Marcus, Verbessertes Verfahren zur Bestimmung der antitryptischen Kraft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 4. — 36) Marcus, Studien über Diabetes. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1909. Bd. 6. — 37) Meyer, K., Zum thyreogenen Eiweisszerfall. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 50. — 38) Meyer, K., Ueber die antiproteolytische Wirkung des Blutserums und ihre Beziehungen zum Eiweissstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 23. — 39) Müller, E. und Jochmann, Ueber eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen (nebst einigen Ergebnissen bei



der Leukämie). Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 29. — 40) Müller u. Jochmann, Ueber proteolytische Fermentwirkungen der Leukozyten. Münch. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 31. — 41) Müller und Jochmann, Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 41. — 42) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 1907. 4. Aufl. S. 124. — 43) Pugliese und Coggi, Bulletino scienze med. 1897. — 44) Schwarz, O., Ueber die Natur des Antitrypsins im Serum und den Mechanismus seiner Wirkung. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 33. — 45) Schwarz, O., Ueber die Natur des Antitrypsins im Serum. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 48. S. 2139. — 46) Thaler, Ueber die Verwendbarkeit von Antitrypsinbestimmungen bei puerperalen Erkrankungen. Wiener klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 24. — 47) Trebing und Diesselhorst, Ueber die Verwendung der Fuld-Grossschen Methode zur Antitrypsinbestimmung. Berliner klin. Wochenschrift. 1909. Nr. 51. — 48) Weiss, Zur Kenntnis der Trypsinverdauung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 40. S. 481. 1903/1904. — 49) Wiens, Ueber die „Antifermentreaktion" des Blutes und ihre Beziehungen zur opsonischen Kraft bei akuten Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 53. — 50) Wiens, Untersuchungen über die Beeinflussung des proteolytischen Leukozytenferments durch das Antiferment des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 91. Nr. 20. S. 456. 1907. — 51) Bauer, Untersuchungen über die antiproteolytisch wirkende Substanz im Harn und Serum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1910. Bd. 5. S. 186. — 52) Döblin, Untersuchungen über die Natur des Antitrypsins. Ebendas. 1910. Bd. 4. S. 229. — 53) Fränkel, B., Bemerkungen zur Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose, Karzinom und Syphilis der oberen Luftwege. Char.-Ann. Bd. 34. 1910. S. 678. — 54) v. d. Heyde u. Krösing, Die Bedeutung der Antitrypsinbestimmung für die Gynäkologie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 67. S. 113. — 55) Pinkuss, A., Die Bedeutung der Antitrypsinreaktion für die Diagnose und Prognose des Karzinoms. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 51. S. 2342. — 56) Rondoni, Zur Frage der antitryptischen Wirkung des Blutserums. Ebendas. 1910. Nr. 12. S. 528. — 57) Weinberg, Referat auf der Internationalen Konferenz für Krebsforschung. 1910. (Zit. bei Pinkuss 55).



XXV.

Aus dem Rigshospital (Königl. Frederiks-Hospital), Kopenhagen.
Abt. A. (Prof. Chr. Gram.)

Beiträge zur Klinik des Pankreaskarzinoms.

Von

K. A. Heiberg.

Während es bisher allgemein behauptet wurde, dass die klinischen Symptome des Pankreaskarzinoms fast nie so ausgeprägt sind, dass sie eine sichere Diagnose ermöglichen, dürfte sich unsere Auffassung jetzt gewiss dahin ändern, dass sich in nicht wenigen Fällen eine Diagnose stellen lässt. Um dies zu erweisen, werde ich zunächst über das berichten, was die Durchsicht einer Anzahl von Krankengeschichten und der Vergleich mit dem Sektionsbefunde ergibt. Das Material stammt teils vom Kgl. Frederichs-Hospital, teils vom Kommunehospital in Kopenhagen[1]).

Die Beobachtungen wurden besonders im Hinblick auf die Frage begonnen, wie häufig man erwarten konnte, dass das Ausbleiben der Sekretion in den Darm für die Diagnose von Bedeutung ist, bot aber, wie man sehen wird, auch einige andere Punkte von Interesse.

In 23 von 35 Fällen sass der Tumor allein im Kopf des Pankreas; was den Sitz der übrigen 12 Tumoren betrifft, so war in 5 Fällen das Pankreas ganz oder fast ganz ergriffen, in 5 Fällen sass das Karzinom im Schwanz und in 2 Fällen im Körper.

Von den Karzinomen des Pankreaskopfes waren 19 von 23 von Gelbsucht begleitet. (Ein Fall verlief überhaupt ohne Symptome, der Patient starb an einer anderen Krankheit; einer nur mit Symptomen von Knochenmetastasen; Ikterus fand sich ausserdem bei 2 der totalen und bei einem in cauda; in 2 der Fälle von Karzinom des Kopfes ohne Kompression des Choledochus fand sich auch Atrophie des Schwanzteiles, welches wert zu bemerken ist.)

Dilatation der Gallenblase fand sich klinisch nur in zwei, höchstens 3 Fällen; hingegen bei Autopsie in 19 Fällen nachweisbar.

1) Vgl. auch „Det köbenhavnske medicinske Selskabs Forhandlinger 1909—1910, S. 123—130 und Hospitalstidende. 1910. No. 38—39.



Es handelte sich da wesentlich um Karzinom des Kopfes, einzelne Male des Schwanzes.

Dies Verhältnis stimmt durchaus nicht mit den gewöhnlichen Angaben [z. B. bei Körte[1]), Kehr[2]), und Robson[3])] überein, wonach die vergrösserte Gallenblase — im Gegensatze zu dem gewöhnlichen Befund bei chronischem Steinverschluss des Choledochus — der Diagnose bei den behandeltenFormen des chronischen Ikterus eine wesentliche und häufig vorkommende Stütze sollte abgeben können! Wie orientierend dieser Befund auch auf dem Operationstische sein kann, so muss man also wohl erinnern, daraus keine Schlüsse zu ziehen für die Möglichkeit, just häufig hier die Gallenblasendilatation durch die klinische Untersuchung nachweisen zu können; und die Sorgfältigkeit und wiederholte Instituierung liess in den allermeisten der hier behandelten Fälle kaum etwas zu wünschen übrig.

Aszites konnte klinisch nur in 8 Fällen von 31 diagnostiziert werden, davon bei einem Kaudakarzinom, fand sich aber weiter in sechs Fällen (von den obengenannten 31) bei Autopsie, hiervon bei einem der totalen. Nur in einem Falle war es notwendig, Parazentese vorzunehmen (mit Entleerung von 8000 ccm).

Das Vorhandensein von Aszites ist, wie Riedel[4]) hervorhob, häufig bei einer Operation eine gute Richtschnur, entzündlichen Tumor und Krebs zu unterscheiden, aber man sieht also, dass das Vermissen von Aszites keine grosse diagnostische Hilfe sein kann.

Tumor liess sich in 3 Fällen beobachten, wo es sich um Kaputkarzinom oder totales Karzinom handelte, in 3 Fällen des Kaudakarzinoms.

Hervortretende Schmerzen fanden sich in drei Vierteln der Fälle. In den eigenartigsten waren es tiefliegende Schmerzen, die in den Rücken ausstrahlten, aber in differentialdiagnostischer Hinsicht ist hier wohl kaum weitere Hilfe zu holen. (Vgl. die am Schluss der Abhandlung angeführten Bemerkungen über die Pankralgien.)

Fände sich subnormale Temperatur in mehreren sehr gebräuchlichen Handbüchern nicht als besonders häufig — und über längere Zeiträume — bei Cancer pancreatis vorkommend angegeben, so würde ich auf diese Frage gar nicht eingehen, da sich subnormale Temperaturen ja im übrigen bei so verschiedenartigen Leiden finden, besonders bei kankrösen; über das vorliegende Material werde ich indessen erläutern, dass sich eine subnormale Temperatur nur ein oder zwei einzelne Male

1) Körte, Die chirurgischen Krankheiten des Pankreas. Stuttgart 1898. Deutsche Chirurgie. — Handb. d. prakt. Chir. 1907.

2) Kehr, Erkrankungen der Leber- und Gallenwege. Handbuch d. praktisch. Chirurgie 1907.

3) Robson und Cammidge, The pancreas, its surgery and pathology. Philadelphia and London. 1907.

4) Riedel, Berliner klin. Wochenschrift. 1896.



fand, es würde sich also irgendwelches diagnostisches Interesse hieran nicht haben knüpfen können.

Spontane Glykosurie fand sich in 3 (oder 5) Fällen von 36, worüber Auskünfte vorliegen, von diesen einmal bei Kaudakarzinom, einmal bei Korpuskarzinom (und einmal bei einem totalen Karzinom); in einem Falle (einem Kaputkarzinom) war früher Glykosurie gewesen.

Alimentäre Glykosurie war in keinem der hier mitgeteilten Fälle beobachtet.

Ich werde später zu der Bedeutung dieser zwei Symptome zurückkehren.

Lehmfarbige Abführung vor Ikterus wurde bei zweien wahrgenommen. Lehmfarbige Abführung, wo kein Ikterus vorhanden war, fand sich jedenfalls bei einem Korpuskarzinom.

Blut in der Abführung fand sich in 2—3 Fällen. (Einmal Ulzeration der Schleimhaut des Duodenums; einmal, ohne dass es sich als Blutung per rhexin erklären liess; wohl ein Ausdruck der hämorrhagischen Diathese.)

Atrophie mit gleichzeitiger Sklerose scheint sicher in 6 von 18 Kaputkarzinomen konstatiert zu sein, wo die Auskünfte genügend sind; in noch 2 derselben Reihe lag Dilatation des Ductus Wirsungianus vor. In einigen Fällen war es ausdrücklich angeführt, dass das Gewebe im übrigen makroskopisch normal war; selbst habe ich auch verschiedene Male unter diesen Verhältnissen durch Mikroskopie des Drüsengewebes Gelegenheit gehabt, nicht nur zu konstatieren, dass sich atrophische Sklerose finden kann, wo das Gewebe makroskopisch dieses nicht sicher zu erkennen gibt (wo die Dauer kürzer gewesen ist), sondern auch, dass das Gewebe natürlich sein kann, wo man es sich nach dem Sitze des Tumors vielleicht eher etwas verändert gedacht haben würde.

Von Interesse war ferner die vermeintliche Sklerose des Drüsengewebes bei 3 Kaudakarzinomen und bei einem der Korpuskarzinome. Auch in der Literatur wird man Beispiele hierüber finden; hieraus folgt also, dass man muss sehen können, dass die Pankreassekretion bei Karzinomen mit anderm Sitz als gerade dem häufigsten, im Kaput selbst, ausbleibt.

Cholelithiasis wurde, wohl gemerkt, sowohl in der Anamnese gefunden als auch auf andere Weise — durch Operation — in nur zwei Fällen bestätigt. (In dem einen derselben fand sich Empfindlichkeit an der Stelle der Gallenblase.) In zwei Fällen fand man Gallenstein als Nebenbefund.

Metastasen in der Leber finden sich als Sektionsbefund in fast allen meinen Fällen erwähnt, sind aber ohne diagnostisches Interesse in vivo gewesen, da sie nicht haben palpiert werden können.

Oedeme fanden sich nur einzelne Male. Auf freie Salzsäure im Mageninhalt hin, nach der Probemahlzeit, sind 10 Patienten untersucht; bei 5 derselben fand sich keine oder nur eine Spur von freier

Salzsäure. Der Zufall hat gewollt, dass ich ein ganz ähnliches Verhältnis unter den doch nicht zahlreichen Fällen der Literatur gefunden habe, wo die Magenfunktion erörtert ist.

In 7 Fällen von 36 hatte operatives Einschreiten stattgefunden. In zwei Fällen, wo sich gleichzeitig Cholelithiasis fand, in einem, wo Peritonitis hinzugekommen war und Ileus vermutet wurde; in 2 Fällen ist ferner Cholezystduodenostomie vorgenommen; in einem Falle, wo man den Pylorus festgelötet fand (es handelte sich um ein totales Karzinom), wurde Gastroenteroanastomose und Enteroanastomose gemacht; in einem Falle Gastrostomie bei einem Kaudakarzinom, das Stenosis cardiae verursachte!

Bei Karzinomen in der Bauchspeicheldrüse dürfte man zwischen den Karzinomen im Kaput und dem übrigen Teil der Drüse etwas Unterschied machen, indem diese letzteren oft eine bedeutende Grösse vor dem Tode erreichen werden und der Sitz des Tumors eventuell der Diagnose etwas Anleitung wird geben können, während sie im übrigen nicht in demselben Grade von mehreren der von den Kaputkarzinomen her bekannten Symptomen, wie Ikterus, oder mangelhafter Verarbeitung der Nahrung im Darm, begleitet sein werden.

Die Kaputtumoren an sich werden indessen sehr verschieden auftreten können, und von besonderem Interesse, wird das Verhältnis zum Ductus choledochus und zu den beiden Ausführungsgängen des Pankreas sein. Der Ductus Santorini nach Opie u. a. ist beim Menschen in einem Drittel der Fälle ausser stande bei einem Verschluss des anderen Ausführungsganges zu vikariieren.

Mitunter tritt jedoch der Ductus Santorini als alleiniger Ausführungsgang vom Hauptgang auf und noch mehrere andere Varietäten können sich finden. Sitzt indessen ein Tumor mitten im Kaput, wird er doch oft Kompression sowohl der Ausführungsgänge als auch des Ductus choledochus verursachen. Es können sich jedoch Ausnahmen finden, wie wir schon gesehen haben; ausser dem Umstande, dass sich Ikterus findet, kann die Pankreassekretion abgeschlossen sein oder umgekehrt. (Bei der Autopsie dürfte hier Mikroskopie des Gewebes oft ein besseres Kriterium und eine bessere Kontrolle über die Sekretionsverhältnisse sein als die oft sehr schwierige Entscheidung der Permeabilitätsverhältnisse der Ausführungsgänge.[1]) Besonders, wenn der Tumor sehr exzentrisch im Kaput sitzt, ist es natürlich, dass die erwähnten Kompressionsphänomene ganz oder teilweise ausbleiben können. Was den Ductus choledochus betrifft, so soll er nur in etwas über die Hälfte aller Fälle durch das Pankreasgewebe selbst passieren; sonst läuft er nur in einer Furche; es wird sich also auch hier eine Andeutung davon finden, dass

1) Vgl. besonders z. B. die mikroskopische Beschreibung über Pankreasstruktur in dem zweiten der von mir in der Wiener klinischen Wochenschrift 1909, Nr. 52 mitgeteilten Fälle.



infolge der anatomischen Verhältnisse an sich der betreffende Gang mehr oder weniger leicht komprimiert werden kann.

Bard und Pic[1]) wollten seinerzeit behaupten, dass der primäre Kanzer in Caput pancr. einen klinischen, wohl abgegrenzten Typus hätte. Starker Ikterus ohne Remissionen, Dilatation der Gallenblase ohne Vergrösserung der Leber, subnormale Temperatur, rapide Abmagerung und Kachexie, kurze Dauer.

Robson schätzt die Dauer der Krankheit auf höchstens 12 Monate und 6—8 Monate nach dem Erscheinen der Gelbsucht. Gleichzeitig hebt Robson hervor, dass Kanzer des Kaput in Wirklichkeit schneller verhängnisvoll als Kanzer in anderen Organen ist. Aber man muss daran erinnern, dass dies letztere nur für die Kaputtumoren gilt, welche die Passage durch sämtliche Ausführungsgänge sperren, die zum Caput pancreatis in Beziehung stehen.

In meinem eigenen Material fand ich, dass die Dauer der klinischen Symptome, speziell das Vorhandensein des Ikterus, durchschnittlich kürzer war, vielleicht sogar nur von einer halb so langen Durchschnittsdauer wie nach Robson.

Das klinische Bild wird oft folgendermassen beschrieben. Nach unbestimmbaren Digestionsstörungen folgt Gelbsucht, die hartnäckig zunimmt; die Gallenblase ist gewöhnlich dilatiert, die Leber aber normal oder fast normal; man kann einen Tumor in der Pankreasregion palpieren; in seltenen Fällen stellen sich Schmerzen ein. Die voluminösen Fäzes enthalten Fett und zahlreiche Muskelfasern. Ein wesentlicher Anhaltspunkt ist die Anamnese, indem die Aufmerksamkeit stärker auf ein Gallensteinleiden gerichtet sein wird, sofern sich Anhaltspunkte für ein solches in der Vorgeschichte finden.

Wie man also gesehen haben wird, darf ich auf die Dilatation der Gallenblase oder auf den Nachweis des Tumors so wenig wie auf noch einige der anderen öfter hervorgehobenen Punkte irgend eine weitere Bedeutung für die Diagnose, z. B. die Schmerzen, legen.

Um so willkommener ist es dann, dass noch andere Wege existieren, auf denen man zu einer Diagnose verholfen werden kann.

Es sei kurz erwähnt, dass, wenn Magenleiden möglichst ausgeschlossen sind, und selbst wenn sich in der Anamnese oder bei Fieberzuständen keine Anhaltspunkte für die Annahme von Gallenstein finden, so bleibt doch, wo es sich um die Differentialdiagnose eines „Kaputkarzinoms“ handelt, u. a. die Möglichkeit der chronischen Cholangitis, des Tumors im Choledochus oder der interstitiellen Pankreatitis übrig.

In der Literatur habe ich nur einmal erwähnt gefunden, dass ein „Kaputkarzinom“ Schatten auf einer Röntgenplatte[2]) gegeben hat, mein Material gibt in dieser Richtung keine Aufschlüsse.

1) Revue de médecine. 1888. S. 257.

2) Mac Adam Eccles, Brit. med. Assoc. Belfast 1909.



Der Nachweis des Umstandes, dass das Vorhandensein des Gallenfarbstoffes vollständig in den Fäzes vermisst wird, bedeutet nach einigen Untersuchern nicht, dass es sich absolut um eine Impermeabilität infolge von Kompression des Choledochus handeln muss.

Cammidges Reaktion[1]) ist in drei Vierteln der Fälle negativ, nur positiv in einem Viertel (nach Cammidges eigener Angabe), und es ist nicht gerade bei diesen Krankheitsfällen, dass sie ihr besonderes Interesse haben sollte; mehr en passant werde ich anführen, dass ich selbst ein gut Teil mit dieser Reaktion gearbeitet habe, ohne von der klinischen Brauchbarkeit derselben überzeugt zu werden.

Ich werde nun bei den wichtigsten Anhaltspunkten für die Diagnose und den Gesichtspunkten für die Therapie verweilen, welche Störungen in der Sekretion des Pankreas, der „äusseren" wie der „inneren" geben können.

Lässt sich ein komplettes Ausbleiben der äusseren Sekretion nachweisen, ist dies ja nicht dasselbe wie der Nachweis eines malignen Leidens (es könnte sich um Pankreasatrophie handeln; Steinleiden; unter Umständen um hämorrhagische Pankreasnekrose u. a.); aber man wird doch im Vergleiche mit den anderen Symptomen eine sehr wesentliche Auskunft gewonnen haben.

Zum Beispiel werden Tumoren im Ductus choledochus sich anders verhalten — nicht die Sekretion des Pankreas zum Darm sperren — jedoch abgesehen von Tumoren in der allerletzten Partie des Choledochus; diese verhalten sich indessen in allem — auch mikroskopisch — wie andere Tumoren im Caput pancreatis.

Störungen in den Resorptionsverhältnissen können bei Leber- und Gallenwegleiden wie bei Pankreas- und Darmkrankheiten auftreten. (Motilitätsstörungen im Darm, Amyloid, Darmatrophie, sogar Stase im Pfortadersystem bei Cirrhosis hepatis kann z. B. die Resorption stören.)

Fettresorptionsschwierigkeiten können sowohl bei Gallenwegs-, Pankreas-, als auch Darmleiden auftreten.

Ist gleichzeitig mit dem Pankreasleiden Kompression des Ductus choledochus vorhanden, so kann der Fettverlust 60—80 pCt. erreichen und der Stickstoffverlust 30 pCt. und mehr; in diesen Fällen hat man eine brauchbare Hilfe an den Analysen über die Ausnutzung der Nahrung im Darm.

Brugsch[2]), der viel mit Untersuchungen dieser Art gearbeitet hat, hebt dies hervor; er gibt gleichzeitig zu, dass die Resultate der übrigen Fälle recht schwierig für den diagnostischen Gebrauch sind.

In neuester Zeit hat man auf mehreren anderen Wegen klarzulegen versucht, ob die Pankreassekretion in einem gegebenen Falle intakt war, oder nicht.

1) Vgl. Robson und Cammidge l. c.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58.



Gross' Methode gibt nach den bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen brauchbare Resultate, mag auch vorläufig noch ein Zweifel über die theoretische Erklärung herrschen, dass eine Kaseinauflösung in diesen Fällen von Erepsin nicht gespalten wird (oder vielleicht nur minimal und deswegen die Spaltung bedeutungslos ist?). Was nun die technische Ausführung betrifft, so ist sie eine leichte[1]).

Einige Krankheitsfälle, die sich an den behandelten Stoff knüpfen, und über die ich Gelegenheit gehabt habe, während meiner Wirksamkeit in Prof. Grams Abteilung des Frederiks-Hospitals Untersuchungen anzustellen, sind in der Wien. klin. Wochenschr. und Hospitalstidende l. c. mitgeteilt.

Ich prüfte im vorigen Jahre in einer Reihe von Fällen auch die sehr bestrittene Schmidtsche sogenannte „Kernprobe"; in 2 der Fälle fand sich, nach der Kernprobe zu urteilen, Fermentmangel, ohne dass dies im übrigen passte (so wenig, wie es mit der Mikroskopie des Drüsengewebes, die man bei späterer Gelegenheit vornehmen konnte, übereinzustimmen schien). Wenn man behauptet hat, dass die „Kernprobe" bei Achylia gastrica positiv war, stimmt dies nicht mit meinen Erfahrungen.

Dass man gelegentlich Glykosurie bei Cancer pancreatis treffen konnte, hat ja in neuerer Zeit nicht so viel Verwunderung erregt, wo man die genaue Verbindung zwischen Pankreas und Zuckerstoffwechsel sehr gut kennt.

Weit mehr Erstaunen hat es erregt, dass man die Bauchspeicheldrüse von Krebs ganz infiltriert treffen konnte, ohne dass spontane Glykosurie vorhanden war. Um dies Verhältnis zu erklären, hat man zu verschiedenen Auswegen gegriffen; diese scheinen doch ganz überflüssig zu sein, wenn man der modernen Anschauung gemäss den Anteil des Pankreas am Zuckerstoffwechsel in die Langerhansschen Inseln verlegt. Man kann nämlich in den Fällen, wo die Drüse ganz angegriffen ist, durch die mikroskopische Untersuchung fortgesetzt gut konservierte Langerhanssche Inseln wahrnehmen. [Vergl. besonders Ssobolews neueste Untersuchungen[2]); auch in meiner eigenen Arbeit[3]) findet man dieses Verhältnis erwähnt.]

Die gewiss sehr wechselnden Verhältnisse beim Auftreten des Zuckers können dann mit grosser Wahrscheinlichkeit zu einer vorübergehenden stärkeren Entzündungsreaktion oder Aehnlichem gerechnet werden.

Bei Sklerose des Pankreas infolge Verschlusses des Ganges durch ein Karzinom sind die Inseln auch sehr widerstandsfähig.

In der Regel sind es nur einige wenige Prozente der Karzinome in

1) Vgl. u. a. Gross, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 16. — Heiberg, Wien. klin. Wochenschr. 1909. No. 52 und Hospitalstidende 1910. No. 10.

2) Ssobolew, Beitr. z. pathol. Anat. 1910. Bd. 47.

3) Heiberg, Undersögelser over Bugspytkirtelen. Kopenhagen 1910. p. 186—188.



der Bauchspeicheldrüse, die von Glykosurie begleitet sind. Viel aber spricht für die Annahme, dass die Glykosurie auf Grund des oft kurzwierigen und launenhaften Auftretens sehr häufig ist und leicht übersehen wird, wo der Urin nicht oft untersucht ist.

Gerade weil Glykosurie bei Gallengangsleiden nicht häufig ist, knüpft sich ein grosses diagnostisches Interesse daran.

Was die alimentäre Glykosurie betrifft, so ist es höchst wahrscheinlich, dass man oft einen nicht uninteressanten Fingerzeig auf diesem Wege wird erhalten können — vermutlich etwas häufiger, aber wohl ebenso inkonstant und in seinem Auftreten wechselnd, wie die spontane Glykosurie.

Wenn man nun nicht viel durchaus Bestimmtes darüber sagen kann, ist es, weil doch nur, obgleich die Existenz dieses diagnostischen Anhaltspunktes wohlbekannt ist, so wenig Beobachtungen vorliegen, mehr als es eigentlich ist, weil diese widersprechend sind. Je stärker und je längere Zeit die Drüse angegriffen ist, und je hervorragender eine konsekutive Sklerose entwickelt ist, desto mehr Grund ist vorhanden, dass man erwarten kann, die Zuckerausscheidung hervorzurufen.

Als ein gutes Beispiel für das launische Verhältnis der Zuckerausscheidung bei Cancer pancreatis können einige Daten angeführt werden von einem Patienten in Abteilung A, dessen weiterer Krankenbericht im IV. Band von Prof. Grams Vorlesungen wiedergegeben ist. Am 4. Januar 1909 kam nach 100 g Lävulose auf nüchternen Magen keine Zuckerausscheidung; am 8. Januar nach 100 g Glykose 1,5 pCt.; am 11. Januar nach 50 g Glykose: 1 pCt.; am 12. Januar nach 25 g Glykose keine Zuckerausscheidung; am 13. Januar nach 50 g Lävulose keine Zuckerausscheidung; so wenig wie am 19. oder 26. Januar nach 35 g Glykose. Nach 50 g Glykose gab der Urin nur zweifelhafte Reduktion am 9. Februar und am 23. Februar, wogegen sich in den letzten Tagen des März und den ersten Tagen des April 2—3 pCt. Zucker spontan fanden; dieser schwand wieder einige Tage. Der Patient liess sich am 17. April ausschreiben und starb 6 Wochen nachher.

Wirklicher Diabetes gleichzeitig mit einem, klinisch gesehen, wohl charakterisierten Cancer pancreatis ist selten. Das Zusammentreffen des Diabetes und eines Cancer pancreatis spricht an und für sich nicht dafür, dass auch ein Kausalitätsverhältnis vorliegt, und finden sich Diabetes und gleichzeitig Symptome, die die Aufmerksamkeit auf ein Versagen der Sekretion[1]) des Pankreas lenken, so liegt es völlig so nahe, an Bauchspeicheldrüsensklerose anderer Ursache als an einen Kanzer zu denken.

Unter anderem hebt Robson stark hervor, wie Cancer capitis ein Noli me tangere für den Chirurg ist, ganz im Gegenteil zu Cancer (corporis oder) caudae. Vermeintliche Steine im Choledochus und interstitielle Pankrea-

1) Vgl. z. B. Fall Nr. XVIII, S. 135—37, in Heiberg, Undersögelser over Bugspytkirtelen. Kopenhagen 1910.



titis haben nicht wenig Operationen (Cholezystostomie oder Cholezystenterostomie) herbeigeführt; und sogar explorative Laparotomien führen hier leicht zum Tode. „An palliative operation for the relief of cancer of the head of the pancreas associated with jaundice is useless, as, even if recovery occurs, life is not prolonged to any great extent".

Man weiss, dass die Substitutionstherapie (z. B. die Dosierung von Pankreatin oder Pankreon) in einigen Fällen mit Sicherheit gute Resultate gegeben hat betreffs der besseren Ausnutzung der Nahrung[1]). In diätetischer Beziehung kann es ferner zweckmässig sein, wenn die äussere Pankreassekretion leidet, einen Teil des Fettes in der Kost durch Stärkezuckerstoffe zu ersetzen, deren Resorption seltener so gestört ist.

Ein Krankenbericht, den Brugsch[2]) mitteilt, wird ausführlich illustrieren, wie unrichtig es sein kann, Diaeta antidiabetica nach Indikation einer auftretenden Glykosurie bei Karzinom in der Bauchspeicheldrüse zu verordnen.

49 Jahre, weiblich. Mai 1904. Steatorrhöe (u. Achylica gastrica). Ein Arzt verordnete $1/2$ Pfd. Butter! Später fettfreie Diät. Februar 1905: Zucker, worauf eine Zeitlang antidiabetische Diät mit starkem Gewichtsverlust (zuvor Gewichtszunahme von $12 1/2$ Pfd.)! — Der Zucker schwand wieder. Juni 1905: Ikterus. Kein Zucker. Fühlbare apfelgrosse Gallenblase. Mikroskopisch auch Muskelfasern. Cholezystkolostomie. Die Sektion zeigte ein Karzinom im Caput pancreatis. Es fand sich Stenose des Ductus choledochus und Wirsungianus. Ueber $1/3$ des Pankreas war karzinomatös.

Die Glykosurie, die den Fussstapfen eines Kanzers folgt, wird in der Regel nicht nennenswert deletär sein im Vergleich damit, was die Störung der äusseren Sekretion, des Pankreas in vielen der Fälle sein kann.

Die sogenannte Neuralgia coeliaca scheint bei Pankreolithiasis und Pankreasnekrose als am meisten ausgeprägt wahrgenommen zu sein, wird aber auch bei Pankreasentzündungen und Pankreaszysten wahrgenommen werden können, wie auch bei dem Leiden, das hier behandelt wird.

Nach Oser[3]) ist das, was man Neuralgia coeliaca nennt, eine in qualitativer und quantitativer Beziehung von den übrigen Formen von Schmerzen in der Oberbauchgegend abweichende Art. — Duodenal-, Pylorus-, Leber-, Gallenblasen- und Choledochuskarzinome gewinnen diesen Charakter seltener als Pankreaskarzinome.

Lazarus[4]) erwähnt diesen Schmerz als gewöhnlich von grosser Heftigkeit und nicht den Kolikschmerzen bei der Cholelithiasis und Nephrolithiasis nachstehend.

Die charakteristische Lokalisation der Pankralgie bildet das Epigastrium und die Gegend unter dem linken Rippenbogen in der Mamillar-

1) Vergl. Heiberg, Om Diagnose og diaetetisk Behandling af visse Pankreaslidelser. Nord. Tidsskr. f. Terapi. VII Aarg. S. 109—115. Jan. 1909.

2) l. c.

3) Oser, Die Erkrankungen des Pankreas. Wien. 1898.

4) Lazarus, Beitrag zur Pathologie und Therapie der Pankreaserkrankungen. Zeitschr. f. klin Med. Bd. 51—52. 1904. (Auch als Monographie. Berlin. 1902.)



linie. Von hier können die Schmerzen längs des linken Brustkorbrandes bis zur Wirbelsäule und bis ins linke Schulterblatt ausstrahlen. Eichhorst schilderte einen Fall, wo der Kranke zur Zeit heftigen Schmerzes stöhnte und wimmerte laut, krümmte und wälzte sich im Bett umher, sah verfallen und blass aus und zeigte eine klebrig kalte Haut.

Franke[1]) legt beim Pankreaskarzinom an sich Gewicht auf die Schmerzen, wenn der Chirurg nach den Zeichen suchen soll, die eine frühe Diagnose zulassen — vor dem Ikterus; und dieser Verf. erwähnt die Schmerzanfälle, von ausstrahlendem Charakter, als oft sehr tiefsitzend nach dem Rücken hin beschrieben, am heftigsten nachts und in liegender Stellung, hebt aber auch hervor, dass Magenleiden, Gallensteinkolik oder Leiden in den Mesenterialdrüsen — Tabes nicht zu vergessen — Anlass zur Verwechslung geben können.

Robson und Cammidge[2]) erwähnen Schmerzen als selten vorkommend; nur, wenn der Tumor gross ist und schnell wächst, können sich starke Schmerzen finden. Und dass mehr typische, kolikähnliche Schmerzen fehlen, ist ein differentialdiagnostisches Hülfsmittel gegenüber Gallenstein.

Körte[3]) hebt hervor, dass die Schmerzen bei Pankreasleiden im Epigastrium nicht charakteristisch sind, finden sich aber andere Zeichen und gleichzeitig kolikartige Schmerzen, die Gallenblase, Magen oder Darm nicht zu erklären scheinen, so ist die Diagnose wahrscheinlich. Auch Ebstein[4]) legt ebenso wie andre Gewicht auf die tiefliegenden Schmerzen im Epigastrium bei den Pankreaskarzinomen, die nach dem Rücken hin ausstrahlen.

Die Erklärung sollte — für Neuralgia coeliaca im allgemeinen — teils Krankheit der ausführenden sekretorischen Wege sein, die bei Sekretstauung Anlass zu Kolikschmerzen gaben, teils sollte es sich darum handeln können, dass eine chronische interstitielle Pankreatitis Schrumpfungsvorgänge im umgebenden Bindegewebe und dadurch vielleicht eine Perineuritis chronica verursachte, die dann als die anatomische Ursache der Schmerzen gelten sollte.

Auch das Ganglion solare sollte durch bindegewebige Verwachsungen an das Pankreas herangezogen werden können und gleichfalls Schmerzempfindungen veranlassen. Diese Zerrung bzw. Kompression des erwähnten Ganglions sollte also auch eine Ursache für das klinische Symptomenbild Neuralgia coeliaca sein können.

In meinem Material finden sich wohl Angaben über Schmerzen, die tief und „nach hinten" lagen, aber sehr viel, gerade für dieses Krankheitsbild Charakteristisches machten die Schmerzen nicht aus und entsprachen

1) Arch. f. klin. Chirurg. 1901. Bd. 64.
2) l. c.
3) l. c.
4) Ebstein-Schwalbe, Handbuch der praktischen Medizin. Bd. 4. 1906.



in der Regel nicht der oben wiedergegebenen zum Teil von anderen Pankreasleiden geholten Beschreibung der Pankralgie; in einigen Fällen fanden sich überhaupt keine Schmerzen irgend welcher Art.

Aus Rücksicht auf die Beschreibung der Schmerzen soll ein dahingehender kurzer Auszug einiger Krankheitsberichte wiedergegeben werden.

Nr. 26. 45 Jahre, männlich. Gestorben 24. 7. 1901. „In den letzten 3 bis 4 Jahren hatte der Patient etwa mit Zwischenräumen von 1 Jahre plötzlich auftretende Anfälle von starken Schmerzen im Abdomen gehabt, um den Umbilikus herum beginnend, in Kardia und ganz in den Rücken hinaufstrahlend, nicht in den Seitenregionen oder abwärts im Abdomen. Die Schmerzen waren drückender Natur, sehr heftig, so dass er sich sofort legen musste. Sie verschwanden bei Opiumbehandlung in der Regel im Laufe eines Tages.“ Die Sektion zeigte Cancer cap. pancr. und radicis mesenterii[1]), C. metast. hepat.

Caput pancr. ist der Sitz einer hühnereigrossen, festen, knotigen Infiltration. — Der übrige Teil des Pankreas scheint etwas fester als gewöhnlich zu sein.

Kein Gallenstein. Die Gallenwege leicht passabel.

Nr. 27. 54 Jahre, männlich. Gestorben 3. 12. 1901. Vor 8 Tagen bekam er ab und zu Schmerzen in der Kardia; diese wurden häufiger und heftiger, konnten mehrere Stunden hindurch dauern und strahlten in die Lendenregion aus, wo sie sogar sehr häufig heftiger als nach vorn waren. Die Schmerzen kamen häufig vor den Mahlzeiten.

Patient hatte öfter starke Schmerzen, die in den Rücken, in die linke oder öfter rechte Seite ausstrahlten; er konnte angeben, dass sie einen ähnlichen Charakter hätten, wie die, wenn man sich verbrannt hätte.

Die Sektion zeigte einen Cancer pancreatis mit Metastasen im Peritoneum, Hepar, Glandulae meseraicae[2]), Diaphragma, Pleura, Pulmo dexter, Cirrhosis hep. l. gr.

Die Intumeszenz nimmt vorzugsweise das Korpus ein, während die Kauda frei von Geschwulstinfiltration ist. Auf der Schnittfläche besteht sie aus festem, weisslichem Gewebe, woraus Tropfen ausgedrückt werden können. Die Gallenwege sind durchgängig und natürlich.

1) Hervorhebung des Verf.
2) Hervorhebung des Verf.



XXVI.

Aus dem Institut der medizinischen Klinik der Universität Neapel.
(Direktor: Professor A. Cardarelli.)

Ueber Nierenermüdung[1]).

Experimentelle Untersuchungen

von

Prof. Dr. **Luigi d'Amato,** und Dr. **Vincenzo Faggella,**
Oberarzt und Privatdozent der Pathologie und klinischen Medizin. Assistent.

(Hierzu Tafel VIII.)

Bei der fieberhaften Bewegung, welche in den Untersuchungen über die Physiopathologie der Niere herrscht, ist, so weit uns bekannt, eine Angelegenheit vollständig vernachlässigt worden, nämlich das Studium über das Verhalten der Nierenfunktion, sobald die Niere einige Zeit hindurch einer übermässig anstrengenden Ausscheidung physiologischer Produkte ausgesetzt ist.

Dass die übermässige Einführung physiologischer Nierenexkrete in den Organismus bei längerer Dauer zu einer Verletzung der Nierenepithelien führen kann, ist genügend bekannt.

Mya und Vandoni haben gezeigt, dass Injektionen von Harnstoff bei Tieren Albuminurie und Oedeme sowie histologische Alterationen der Nieren hervorrufen können. Eine gleich schädliche Wirkung auf die Niere besitzt auch das Kochsalz, wenn es in grossen Dosen verabfolgt wird (Castaigne u. Rathéry, Cioffi).

Liotta und Donzello konnten auch zeigen, dass der protrahierte Gebrauch von Diureticis in therapeutischen Dosen (wie Kali acet., Agurin, Diuretin) feine Veränderungen der Nierenepithelien erzeugen kann, welche nach Aussetzen des Mittels schnell schwinden. Die Veränderungen erklären die klinisch bekannte Tatsache, dass die Niere nach einigen Tagen an den Gebrauch der Diuretika sich gewöhnt und nicht weiter auf den Reiz reagiert.

Seit einigen Jahren ist man bemüht, die Nierenfunktion zu erforschen, indem man dem Organismus einige exkrementelle Stoffe einverleibt und darauf der Niere ein kleines Uebermass von Arbeit zuerteilt.

1) Die Idee, Leitung und Redaktion der Arbeit gehören Prof. Dr. d'Amato, die technische Ausführung Dr. Faggella.

Anmerkung: Die ausführlichen Tabellen mit dem zahlenmässigen Belegmaterial konnten wegen Raummangels nicht aufgenommen werden. Die Red.



So hat man entweder Harnstoff (alimentäre Azoturie) oder Kochsalz (alimentäre Hyperchlorurie) oder Wasser (experimentelle Polyurie) darzureichen gesucht.

Von allen diesen Untersuchungen haben nur die letzten eine gewisse Analogie mit den unserigen, allerdings nur hinsichtlich der angewandten Technik. Denn es ist klar, dass die Idee unserer Arbeit sich wesentlich von derjenigen unterscheidet, welche die oben erwähnten Forscher beherrschte.

Wir wollten sehen, wie eine gesunde Niere funktioniert, die man durch ein Uebermass physiologischer Arbeit zur Ermüdung bringt.

Wir sind gewöhnt, stets die Ueberanstrengung von Organen als Ursache von gewissen funktionellen Störungen und Krankheiten anzusehen, kennen aber nur von wenigen, wie Muskeln, Herz und Zentralnervensystem, genügend den Modus, wie die Funktion in der Periode der Ueberanstrengung gestört wird, dagegen nicht von den Nieren, die doch oft unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen einem Uebermass von Arbeit ausgesetzt sind. Dies zu erforschen, bezweckten unsere Untersuchungen, deren erste Resultate der eine von uns auf dem Kongress für innere Medizin in Mailand im Oktober 1909 mitgeteilt hat.

Das experimentelle Verfahren, welches wir einschlugen, war sehr einfach. Das Kaninchen wurde 5—6 Tage lang einer rationellen Ernährung unterworfen, so dass es sich im Stoffwechselgleichgewicht halten konnte. Dessen versicherten wir uns durch Untersuchung des Stoffwechsels in den letzten 2—3 Tagen. Hierauf reichten wir ihm eine der wichtigsten Substanzen, welche normalerweise von der Niere ausgeschieden werden, um die exkretorische Tätigkeit des Organs zu verdoppeln und schliesslich zu verfünffachen und verfolgten nun die Modifikation in der Ausscheidung des Wassers, der Stickstoffbilanz und der Chlorate. Wie bekannt, gilt diese Methode als die sicherste, um etwaige Störungen der Nierenfunktion zu erkennen. Das hat Prof. Maragliano nachdrücklich in seinem meisterhaften Bericht über die Pathologie der Nieren in Mailand 1909 verkündet.

Die gewählten Substanzen waren der Harnstoff, Chlornatrium und Wasser, da diese die reichlichsten Ausscheidungsprodukte der Niere sind. Bei der Verwendung dieser Substanzen wurde darauf geachtet, niemals solche Dosen zu verabfolgen, welche Albuminurie oder Zylindrurie hervorrufen könnten, da diese Erscheinungen ein Beweis für die Störung der anatomischen Integrität der Niere sind, während wir die Funktion von Nieren studieren wollten, deren Struktur unversehrt ist, was wir mit besonderem Nachdruck betonen.

Wir meinen aber nicht ganz und gar ausschliessen zu können, dass auch in Folge der Darreichung der von uns verwandten Substanzen sich in den Nierenepithelien jene feinen, transitorischen Veränderungen bilden könnten, welche nach dem protrahierten Gebrauch der Diuretika beschrieben worden sind.

Die Kaninchen wurden genau gewogen. Sie wurden mit einer bestimmten Menge Kohl (600 g) ernährt: jeden Morgen wurden die unverdauten Reste gewogen. Es wurden 100 g Kohl genommen, zerschnitten, gedämpft, getrocknet und pulverisiert und so an mehreren Proben der Stickstoff nach der Methode von Kjeldahl bestimmt.

Zur Bestimmung des Chlors benutzten wir folgende Methode: Nachdem wir 2 kg Trockensubstanz verkohlt hatten, zerstampften wir sie in einem Mörser mit



Wasser, filtrierten durch ein Filter ohne Asche und wuschen sorgfältig. Es wurde das Filtrat und das Waschwasser gesammelt, dann das Filter und die Kohle getrocknet, verascht, wieder mit Wasser aufgenommen und filtriert auf demselben Rezipienten wie vorher, indem man die Flüssigkeit auf 100 ccm brachte. In dieser bestimmte man das Chlor nach der bekannten Methode von Volhard.

Die Trennung des Urins und der Fäzes wurde bei den Kaninchen leicht durchgeführt in Käfigen mit einem schrägen Metallboden, von welchem der Urin in einen Behälter mit engem Halse abfloss, um die Verdampfung zu beschränken, während die Fäzes auf der Metallplatte liegen blieben.

Als Untersuchungsmethoden wandten wir an: Für den Totalstickstoff die Methode von Kjeldahl-Gunning-Argutinsky; für den Harnstoff-N die Methode von Mörner-Sjöqvist; für das Chlor die Methode von Volhard-Salkowski.

Täglich wurde der Urin auf Albumen mit Trichlorazetessigsäure in der Kälte untersucht und das Sediment fleissig mikroskopiert. Berücksichtigt wurden nicht die Untersuchungen bei Kaninchen, bei welchen Albuminurie und Zylindrurie erschien.

Die Fäzes wurden auf Stickstoff und Chlor nach den beim Kohl angegebenen Verfahren untersucht.

I. Experiment.

Bei einem Kaninchen von 1,600 kg wurden steigende Mengen Harnstoff injiziert, von 1,66—6,66 g. Während der Untersuchungen zeigte sich nur am letzten Tage leichte Albuminurie, aber schliesslich erschien das Kaninchen ein wenig abgemagert und wog am Schluss 1,525 kg.

Ausscheidung des N. — Bilanz des N.

Vor dem Versuch befand sich das Kaninchen im N-Gleichgewicht. Die mittlere Bilanz zweier, den Injektionen voraufgehender Tage ergab eine Retention von nur 0,0441 g N.

Die Injektionen von Harnstoff liessen die Ziffer des ausgeschiedenen Stickstoffs ansteigen; aber die Erhöhung stand in keinem konstanten Verhältnis zum injizierten N. In den ersten Tagen war die Zunahme deutlich, bald darauf aber sank sie allmählich. Eine stärkere Harnstoffinjektion liess die Ziffer des ausgeschiedenen N von neuem ansteigen, aber diese Erhöhung hatte die Tendenz zum Sinken. Am Schluss des Experiments schien die Niere weniger erregbar geworden zu sein, da sie nur 2,1952 N ausschied, während 6,46 Harnstoff (= 3,047 N) injiziert worden waren. Dahingegen hatte sie bei Beginn des Experimentes 2,6838 N ausgeschieden, obwohl nur 1,66 Harnstoff (= 0,783 N) injiziert worden waren.

Man kann also den Schluss ziehen, dass das Ausscheidungsvermögen der Niere für N nicht gleichmässig im Verhältnis zu dem injizierten N anstieg, dass es vielmehr die Tendenz hatte, sich immer mehr in dem Masse abzuschwächen, wie die funktionelle Leistung des Organs wuchs.

Es verdient auch bemerkt zu werden, dass nach Aussetzen der Harnstoffinjektionen die starke N-Retention fortbestand, so dass die Niere im Durchschnitt nur 66 pCt. des eingeführten N ausschied.

Nicht weniger wichtig ist das Studium der Ausscheidungskurve des Harnstoffs. Am ersten Tage der Harnstoffinjektion hielt sie sich ziemlich



niedrig, am folgenden Tage stieg sie reichlich an, um dann rapide zu sinken. Steigerte man die Menge des injizierten Harnstoffs, so beobachtete man dasselbe, d. h. vorübergehende Zunahme, dann Abnahme der Ausscheidung, bis der Urinharnstoff deutlich geringer als der injizierte wurde.

Besonders hinweisen möchten wir darauf, dass in den ersten Tagen der Injektion der nicht dem Harnstoff zugehörige N (von etwa 0,30 bis 1,38 pro Mille) deutlich zunahm: es genügte, die Injektionen einzustellen, um diesen Anteil des Harn-N zur normalen Ziffer zurückzubringen.

Dieses Phänomen ist auch deutlich bei den Zahlen des Verhältnisses des Harnstoffes-N zu beobachten. Während der Tage der Injektion von Harnstoff, wo die Niere ausser dem im Organismus gebildeten Harnstoff noch den injizierten auszuscheiden hatte, hatten wir ein hohes Ansteigen des Verhältnisses des Harnstoffs-N zu sehen erwartet. Es tritt aber das Gegenteil ein. Das Verhältnis des Harnstoff-N hielt sich fast immer unterhalb der Norm und manchen Tag sank es auf 49,2 pCt. Das beweist, dass, wenn wir Harnstoff injizierten, die Niere mehr Stickstoff ausschied, als unter normalen Verhältnissen, aber verhältnismässig mehr nicht zum Harnstoff gehörigen Stickstoff als Harnstoff-N, im Gegensatz zu dem, was man hätte voraussehen können.

Wir werden später hierauf noch zurückkommen.

Die Bilanz des N ergibt in den Tagen der Injektion von Harnstoff eine sehr starke Retention, die eines Tages auf 2,1075 N kam, d. h. auf das Doppelte des N, welchen ein Kaninchen auszuscheiden pflegt. Aber es ist bemerkenswert, dass noch nach Einstellung der Injektionen eine deutliche Retention von N stattfand.

Alle diese Beobachtungen beweisen demnach, dass die Niere des Kaninchens ein gut Teil des Harnstoffs zurückhält, welchen sie hätte ausscheiden müssen (d. h. die Summe des im Organismus gebildeten und des injizierten Harnstoffs); sie schied dagegen an Nicht-Harnstoff-N eine grössere Menge aus als in der Norm.

Bilanz der Chloride.

Beim Beginn der Injektionen war das Kaninchen in vollständigem Chlorgleichgewicht mit durchschnittlich 0,0159 auf den Tag: eine Zahl, die so klein ist, dass man sie vernachlässigen konnte.

Die Injektionen von Harnstoff änderten dies schnell; Tage des Defizits folgten auf Tage der Retention; aber im ganzen überwog ein wenig die Retention, indem in den 10 Tagen der Injektionen 0,5030 g ausgeschieden wurden, also + 0,0503 täglich.

Diese sehr leichte Retention wurde in der dritten Periode schnell von einer sehr deutlichen Hyperchlorurie abgelöst, das Kaninchen verlor in 3 Tagen im ganzen 1,8755 g.



Es ist beachtenswert, dass in der ganzen Periode des Experimentes die Ausscheidung der Chloride in keinem Verhältnis zu der Menge des ausgeschiedenen Wassers stand. Man kann daraus schliessen, dass bei diesem Kaninchen die Injektionen von Harnstoff die Chlorbilanz störten, indem sie eine leichte Chlorretention bewirkten, auf welche, sobald die Injektionen aufgehoben waren, eine intensive Hyperchlorurie folgte.

Ausscheidung und Bilanz des Wassers.

Da wir nicht direkt den Wasserverlust des Tieres durch die Haut und Lungen bestimmt haben, sondern nur durch die Berechnung der Differenz, wie es Albertoni und Novi, Zagari und Pace getan haben, so ist die Bilanz weit weniger genau, als die des N und der Chloride, aber doch genügend, um uns eine Vorstellung von der Wasserausscheidung der Niere zu geben.

Den Wassergehalt des Urins haben wir annähernd berechnet, indem wir den Trockenrückstand, der etwa 4 pCt. beträgt, von der Gesamtmenge des Urins abzogen.

Auch haben wir gleich Albertoni und Novi, Zagari und Pace die Menge des von Haut und Lungen ausgeschiedenen und des im Organismus zurückgehaltenen Wassers im ganzen berechnet, da es unmöglich ist, diese verschiedenen Mengen gesondert zu bestimmen.

Hier die wichtigsten von uns erhaltenen Besultate:

Das Kaninchen schied vor Beginn der Harnstoffinjektionen durchschnittlich 73,84 pCt. des absorbierten Wasser aus. Ein durchaus normales Prozentverhältnis.

In den ersten beiden Tagen hielt sich dies Prozentverhältnis normal; in den folgenden Tagen aber sank es allmählich bis auf 38,9 pCt. und nach einem vorübergehenden Aufstieg fiel es von neuem bis auf 32,44 pCt., d. h. auf ein Prozentverhältnis, das weit unter der Norm liegt. Nach Einstellung der Injektionen stieg das Prozentverhältnis reichlich an, ohne jedoch die Zahl der ersten Periode zu erreichen.

Man kann also daraus schliessen, dass während der Harnstoffinjektionen das Prozentverhältnis des von den Nieren ausgeschiedenen Wassers sich in wenigen Tagen weit unter die Norm sinkt.

Die Diagramme lassen sofort erkennen, dass 1. die Schwankungen in der Ausscheidung des Stickstoffs, des Wassers und Chlornatriums während der Harnstoffinjektionen vermehrt waren und dass 2. diese Schwankungen in einigen Tagen gleichmässig für die drei Substanzen gewesen sind. Es scheint demnach, als ob an einigen Tagen die Nierenfunktion herabgesetzt und an anderen gesteigert war.



II. Experiment.

Um die Wirkung grösserer Dosen von Harnstoff zu prüfen, wählten wir ein kräftiges Kaninchen im Gewicht von 1,950 kg, welches wir in vollständiges N-Gleichgewicht gebracht hatten. Wir injizierten zuerst 5,8 g Harnstoff, dann 7,8, 9,5 und zuletzt 11,5 g, in 20 ccm destillierten Wassers gelöst. Nur an den beiden letzten Tagen der Injektionen erschien im Urin eine leichte albuminöse Trübung und deshalb setzten wir die Injektionen aus. Das Kaninchen zeigte sich sehr widerstandsfähig, hatte weder Appetitlosigkeit, noch Diarrhöen, Oedeme, Abmagerung und blieb auch nach Einstellung der Injektionen weiter sehr wohl.

Stickstoff-Bilanz.

Die Injektionen von Harnstoff (5,8 pro die) erzeugten, mit Ausnahme des 1. Tages, eine Zunahme der N-Ausscheidung; diese Zunahme verminderte sich dann deutlich, so dass an einem der letzten Tage nicht einmal das ganze eingespritzte N im Urin erschien.

Steigerte man noch die Menge des eingespritzten Harnstoffs, so wuchs entsprechend die Ziffer des Harn-N, aber auch dabei wurde eines Tages nicht einmal das ganze eingespritzte N im Urin entleert.

Man kann daraus schliessen, dass die Niere, wenn sie auch ihre Ausscheidungsarbeit stark steigert, dennoch nicht imstande ist, das Blut von dem Ueberschuss der in ihm enthaltenen Stickstoffschlacken zu befreien.

Nicht weniger lehrreich ist das Studium der Ausscheidung des Harnstoff-N und des Nichtharnstoff-N.

Während der langen Periode der Injektionen war der Urinharnstoff stets geringer als der injizierte, ausgenommen am zweiten Tage, wo er fast proportional der Injektion dieser Substanz zugenommen hat.

Fast stets zeigte sich auch hier, wie beim vorhergehenden Kaninchen, dass, wenn man einige Tage hindurch dieselbe Menge Harnstoff injizierte, dieser in den ersten Tagen im Urin zunahm, aber dann die Tendenz hatte, in den folgenden Tagen sich zu vermindern.

Auch das Nichtharnstoff-N nahm, wie bei dem vorhergehenden Kaninchen, deutlich zu bis zur Verdoppelung und Verdreifachung an den Tagen zu, an welchen der Harnstoff injiziert wurde.

Es bestätigt sich also das seltene Phänomen, dass die Injektionen von Harnstoff eine deutliche Zunahme auch in der Ausscheidung des Nichtharnstoff-N hervorriefen.

Das Verhältnis des Harnstoff-N blieb demnach unverändert, indem es tägliche Schwankungen zeigte, welche als normale gelten können. Trotz der beträchtlichen injizierten Mengen von Harnstoff trat die erwartete Zunahme im Urin nicht ein. Die Bilanz des Harnstoffs zeigt eine deutliche Retention mit Ausnahme des zweiten Tages der Injektionen. Diese Retention erreichte eines Tages 2,9467 g.

Die Niere, welche unter normalen Verhältnissen durchschnittlich 100 pCt. N des absorbierten N ausschied, hat dieses dagegen während

der Harnstoffinjektionen mit grossen Schwankungen ausgeschieden, welche während der langen Zeit fast stets kleiner als die physiologischen waren (bis zu 40 pCt.) und im allgemeinen Durchschnitt von 77 pCt.

Alle diese Tatsachen beweisen, dass die Niere des Kaninchens, wenn sie auch ihre Ausscheidungstätigkeit in hohem Masse verstärkt (fast bis auf das Zehnfache an manchen Tagen) dennoch ausserstande war, den Organismus von dem ganzen Ueberschuss der im Blut angesammelten Stickstoffschlacken zu befreien. Während sie nicht einmal den ganzen injizierten Harnstoff ausschied, schied sie jedoch eine Menge von Nichtharnstoff-N aus, welche die Norm sichtlich überstieg.

Dieser Schluss stimmt völlig mit dem überein, welchen wir aus dem vorhergehenden Experiment ziehen konnten. Nichtsdestoweniger ist zu beachten, dass die Niere bei diesem zweiten Kaninchen eine Funktionskraft zeigte, die der Niere des vorhergehenden bedeutend überlegen war, so dass sie am Schluss des Experiments, nachdem man die Ziffer des injizierten Harnstoffs bis auf die höchsten Dosen gesteigert hatte, noch 79 pCt. des absorbierten N auszuscheiden vermochte.

Bilanz der Chloride.

In den, der Einverleibung des Harnstoffs vorhergehenden drei Tagen, zeigte das Kaninchen sehr leichte und nicht beachtenswerte Schwankungen in der Bilanz der Chloride, deren täglicher Durchschnitt + 0,0418 g war.

Im ersten Abschnitt der Harnstoffinjektionen fand offenbar ein erheblicher Verlust an Chloriden statt, der durchschnittlich auf — 0,6187 pro die (d. h. im ganzen — 4,3309 g) betrug und eines Tages sogar — 1,8832 g. Aber dieser Verlust an Chloriden wurde in den folgenden Tagen durch Retention zum guten Teil ausgeglichen, trotzdem die Menge des injizierten Harnstoffs vermehrt worden war, sodass der allgemeine Durchschnitt in der langen Zeit der Injektionen — 0,772 pro die, d. h. im ganzen — 1,1580 g war.

Es ist bemerkenswert, dass die Menge der verlorenen Chloride durchaus nicht im Verhältnis zur Ausscheidung des Wassers stand. Die starken Harnstoffinjektionen haben also von Anfang an einen erheblichen Verlust an Chloriden hervorgerufen, der zum Teil in den folgenden Versuchstagen ausgeglichen wurde.

Bilanz des Wassers.

Der prozentuale Durchschnitt des aus den Nieren ausgeschiedenen Wassers vor den Harnstoffinjektionen betrug 70,2 pCt. und hielt sich in normalen Grenzen. Nach den Harnstoffinjektionen unterlag das Prozentverhältnis starken täglichen Schwankungen, welche zwischen einem Minimum von 52,7 pCt. und einem Maximum von 88,7 pCt. lagen. Es betrug demnach der prozentuale Durchschnitt 72,3 pCt., übertraf also ganz wenig den der vorhergehenden Periode.



Auch in der dritten Periode hielt sich das Prozentverhältnis in normalen Grenzen.

Man kann demnach feststellen, dass während der Dauer der Harnstoffinjektionen das Prozentverhältniss des aus den Nieren ausgeschiedenen Wassers zwar ziemlich grossen täglichen Schwankungen unterlag, sich jedoch im ganzen in normalen Grenzen hielt.

Aus den betreffenden Kurven ersieht man, dass in der Periode der Infektionen nicht nur die Ausscheidung des Harnstoffs, sondern auch die des Wassers, noch mehr aber des Chlornatriums sehr weiten Schwankungen unterlag. Bei diesen Kaninchen waren die Schwankungen des Harnstoffs und des Wassers übereinstimmend; die des Chlornatriums waren unabhängiger als die ersteren.

III. Experiment.

Einem Kaninchen von 1,590 kg Gewicht, das sich im Stickstoff- und Chlorgleichgewicht befand, wurden mit der Sonde 3 g Chlornatrium in 300 ccm destillierten Wassers gelöst wiederholt beigebracht. Nach 2 Tagen lösten wir, da die Menge des dargereichten Wassers zu gross erschien, die 3 g Chlornatrium in 50 ccm Wasser und nach 3 Tagen verabfolgten wir in 6 aufeinanderfolgenden Tagen 5 g Chlornatrium, gleichfalls in 50 ccm Wasser gelöst.

Die Menge der Chloride, welche das Kaninchen vor der Darreichung ausschied, betrug ca. 0,60 g pro Tag. Wir zwangen also die Niere, eine Chlormenge auszuscheiden, welche das 6—8fache der Norm überstieg. Das Kaninchen vertrug diese Behandlung ziemlich gut, ohne Albuminurie oder Zylindrurie darzubieten. Am Schluss des Experiments wog es 1,560 kg, hatte also wenig an Gewicht verloren.

Bilanz des Chlornatriums.

An den beiden Tagen, welche der Verabreichung des Chlornatriums voraufgingen, zeigte das Kaninchen eine sehr leichte Chlorretention (durchschnittlich 0,0815 g pro die) und schied durchschnittlich 87,5 g des absorbierten Chlors aus. Aus den beiden ersten Tagen der Verabfolgung von Chlornatrium in viel Wasser fand eine deutliche Chlorretention statt (durchschnittlich 0,60 g pro die); in den folgenden Tagen, als das Kochsalz in einer kleineren Menge Wasser gegeben wurde, war die Ausscheidung der Chloride reichlicher, wenn auch unregelmässig, da Tage folgten, an denen eine beträchtliche Retention statthatte und Tage, an denen die Ausscheidung bei weitem die eingeführten Mengen überstieg.

So zeigte in der Periode vom 18.—19. Febr. bis 21.—22. Febr. die Bilanz ein Defizit im täglichen Durchschnitt von 0,1633 Chloriden; in der folgenden Periode, vom 26.—27. Febr. (die Zeit, in welcher die höchsten Dosen von Chlornatrium gegeben wurden), zeigte die Bilanz ein Defizit im täglichen Durchschnitt von 0,0414 g.

Schliesslich beobachtete man in den 9 Tagen, an welchen die Nieren der Kaninchen eine Kochsalzmenge ausscheiden mussten, die 6—8 mal grösser als die Norm war, starke tägliche Sprünge in der Ausscheidung,



da es Tage gab, an welchen eine beträchtliche Retention von Chloriden (bis + 0,7722 g) stattfand und schnell darauf Tage, bei welchen ein Defizit bis 1,0749 g sich ergab. Wenn man jedoch die Retentionen und Defizits bilanzierte, so gelang es im ganzen doch den Nieren schnell, die grosse Menge des assimilierten Chlornatriums auszuscheiden und sogar noch etwas mehr.

Es war tatsächlich das durchschnittliche Verhältnis des assimilierten zum ausgeschiedenen Chlor an den 6 Tagen, an welchen 5 g pro die verabfolgt worden, nahezu 100 pCt. Auch bestand nach Aufhören der Einspritzung die Hyperchlorurie fort. Es scheint also, dass das Chlornatrium eine wirklich stimulierende Wirkung auf die Nieren ausübt.

Bilanz des N.

An den beiden Tagen, welche der Darreichung des Chlornatriums voraufgingen, zeigte das Kaninchen eine sehr leichte N-Retention (0,06 g durchschnittlich pro die).

An den beiden ersten Tagen der Verabfolgung in viel Wasser bestand Hyperazoturie, augenscheinlich bedingt durch das Uebermaass des gegebenen Wassers. An den 9 folgenden Tagen aber bestand eine starke Retention, welche fast konstant war, mit Ausnahme eines einzigen Tages; sie war durchschnittlich + 0,1938 pro die und stieg an manchen Tagen auf + 0,4832.

Das Nichtharnstoff-N unterlag keinen beachtenswerten Schwankungen, und so ist es nur das Verhältnis des Harnstoff-N, welches sich in normalen Grenzen hielt, abgesehen von einigen Tagen, an welchen es ein wenig über diese Grenzen hinaus zu steigen schien.

So zeigte während der Darreichung grosser Mengen von Chlornatrium auf gastrischem Wege der Stickstoff-Stoffwechsel im ganzen eine deutliche Tendenz zur Aufspeicherung dieser Substanz; sonst aber wurde nichts Erwähnenswertes beobachtet.

Bilanz des Wassers.

An den beiden, der Verabreichung von Chlornatrium vorausgehenden Tagen schied die Niere durchschnittlich 76,5 pCt. des absorbierten Wassers aus: ein Verhältnis, welches vollständig normal ist.

Während der Eingabe von Kochsalz unterlag dieses Prozentverhältnis deutlichen Sprüngen, indem an einigen Tagen ziemlich geringe Wassermengen (bis auf 55,5 pCt.), an anderen das ganze absorbierte und auch ein Teil des im Organismus zurückgehaltenen Wassers (bis 108,1 pCt.) ausgeschieden wurde.

Trotz dieser Schwankungen gelang es der Niere, das Prozentverhältnis des ausgeschiedenen Wassers in normalen Grenzen zu halten, da der Durchschnitt 75,1 pCt. war, d. h. fast gleich dem der vorhergehenden Periode, und so hielt es sich auch in der folgenden. Man



kann also daraus schliessen, dass die Verabreichung von Chlornatrium auf gastrischem Wege die Ausscheidung des Wassers durch die Nieren in erkennbarer Weise störte; aber diese Schwankungen glichen sich wechselseitig aus, so dass im ganzen die Niere ein Prozentverhältnis des Wassers ausschied, welches fast gleich dem vor der Verabfolgung des Chlornatriums war.

Man sieht starke Sprünge in der Ausscheidung, doch waren die Schwankungen für die einzelnen Substanzen nicht immer in gleichem Sinne, so dass an einigen Tagen ein hohes Prozentverhältnis in der einen Substanz, dagegen ein niedriges in den anderen Substanzen und umgekehrt sich zeigte.

IV. Experiment.

Bei einem Kaninchen im Gewicht von 1,800 kg, in Stoffwechselgleichgewicht, wurden Hypodermoklysen einer 1 proz. Chlornatriumlösung an 9 aufeinander folgenden Tagen angewandt. Die injizierten Wassermengen schwankten zwischen 160 bis 250 ccm pro Tag, enthielten also 1,6—2,5 g Chlornatrium.

Dieses Kaninchen vertrug die Salzinfusionen bis zum 7. Tage, wo Oedem des Skrotums und leichte Albuminurie auftraten, weshalb die Infusionen am 9. Tage aufgegeben wurden. Das Kaninchen erholte sich vollständig: am Schluss des Experimentes wog es 1,820 kg.

Bei einem anderen Kaninchen erzeugten die Salzinjektionen nach wenigen Tagen eine Hämaturie, so dass diese Versuche nicht in Rechnung kommen.

Die hauptsächlichsten Resultate sind wie folgt:

Bilanz des Chlors.

An den drei, den Hypodermoklysen voraufgehenden Tagen konnte das Kaninchen als im Chlorgleichgewicht befindlich angesehen werden. Der tägliche Durchschnitt der Chlor-Bilanz war nur — 0,0324.

Sobald die Chlornatriuminjektionen aufgenommen wurden, begann eine Retention des Chlors, bald mehr bald weniger ausgesprochen, während 3 Tage und nach einem Tage, an welchem ein leichtes Defizit sich zeigte, noch während weiterer 3 Tage. Am 7. Tage konnte man eine beträchtliche Chlorretention (im ganzen 2,5055) feststellen, und darauf zeigte sich ein leichtes Oedem des Skrotums, welches an den folgenden Tagen sich verstärkte, obwohl die Niere ihr Gleichgewicht wiederherzustellen begann, indem sie viel grössere Chlormengen ausschied, als eingeführt worden waren.

Es war dies eine Art reaktiver Phase seitens der Niere, welcher es in wenigen Tagen, nach Aussetzen der Salzinfusionen, gelang, den Chlorüberschuss fortzuschaffen; parallel damit ging auch das Schwinden des Oedems einher.

Die Vergleichung mit dem vorigen Versuch, bei welchem grössere Chlornatriummengen auf gastrischem Wege verabfolgt wurden, ergibt, dass die subkutanen Salzinjektionen leichter eine Chlorretention bewirken, als die Verabreichung gleicher Chlormengen auf



gastrischem Wege. Ein Beweis dafür sind die Oedeme, welche im ersten Falle sich leicht einfanden. Dennoch ist diese Retention eine vorübergehende, weil die gesunde Niere die Fähigkeit besitzt, schnell den Ueberschuss der verabfolgten Chloride auszuscheiden.

Bilanz des N.

In der den Salzinjektionen vorangehenden Periode befand sich das Kaninchen im N-Gleichgewicht; denn der Durchschnitt der drei Tage war + 0,0302 g, eine sehr kleine, nicht zu beachtende Zahl.

Die Hypodermoklysen des Salzes bewirkten nach ein paar Tagen eine N-Retention, die anfangs klein war, aber allmählich wuchs, so dass sie am letzten Tage auf + 0,4562 stieg.

Diese Retention hielt sich ziemlich stark weiter, auch nachdem die Injektionen eingestellt worden waren.

Auch hier erzeugte die Einverleibung von Chlornatrium eine mässige N-Retention, welche um so mehr Interesse verdient, als sie von einer mässigen Polyurie begleitet war. Es ist bekannt und geht auch aus unseren Versuchen hervor, dass die Polyurie leicht Azoturie und ein N-Defizit erzeugt. In unserem Experiment dagegen hob die Einverleibung von Chlornatrium vollständig die Wirkungen der Polyurie auf.

Das Nichtharnstoff-N bot nicht sofort beachtenswerte Schwankungen; so auch das Harnstoff-N-Verhältnis.

Bilanz des Wassers.

In der den Salzinfusionen voraufgehenden Periode schied das Kaninchen durchschnittlich 76,6 pCt. des absorbierten Wassers aus, d. h. ein normales Prozentverhältnis. Dieses änderte sich auch nicht in erheblicher Weise, weder in der Periode der Infusionen (79,8 pCt.), noch in der folgenden (78,4 pCt.), obwohl die Niere eine grössere Menge Wasser ausscheiden musste. Es ist ausserdem zu beachten, dass die Salzinfusionen keine dauernde Polyurie hervorriefen, im wahren Sinne des Wortes. Wenn auch nach dem ersten Tage die drei folgenden Tage hindurch die prozentuale Wasserausscheidung weit höher als normal war, so verringerte diese Zunahme sich sehr bald auf die physiologischen Grenzen.

Wir können also daraus schliessen, dass die Salzinfusionen eine vorübergehende Zunahme der prozentualen Wasserausscheidung der Niere hervorrufen; welche aber nicht im engen Verhältnis zu der Menge der ausgeschiedenen Chloride zu stehen scheint.

Es zeigen sich weite Schwankungen in der Ausscheidung der Chloride und des Wassers, kleinere in der des N. Diese Schwankungen zeigen



an einigen Tagen eine merkwürdige Uebereinstimmung, sodass man den Eindruck hat, dass die Funktion der Niere einige Tage gesteigert, die anderen herabgesetzt ist.

V. Experiment.

Einem Kaninchen von 1,720 kg Gewicht im Stoffwechselgleichgewicht wurden zu wiederholten Malen 200—500 ccm destillierten Wassers mittels Magensonde gereicht. Das Kaninchen verlor beständig an Gewicht; am Schluss des Experiments wog es nur 1,550 kg.

Hier die hauptsächlichsten, erhaltenen Resultate:

Bilanz des N.

Das Kaninchen zeigte vor Beginn des Versuchs durchschnittlich eine Retention von + 0,411 N, eine nicht beachtenswerte Zahl.

Während der Verabreichung des destillierten Wassers wurde das Gleichgewicht zerstört, indem es Tage mit Defizit und solche mit Ansammlung von N gab. Wenn man jedoch die Zahlen aufmerksam betrachtet, so findet sich, dass das Defizit die Ersparnis bei weitem übertrifft. Wenn man nämlich in den 12 Tagen der Wasserdarreichung das Defizit und die Retentionen zusammenrechnet, so ergibt sich im ganzen ein Defizit von 3,315 g N, entsprechend 0,2762 pro die.

Es war das also ein ziemlich erhebliches Defizit, welches schnell schwand, sich in Retention umbildend, als man die Wasserdarreichung einstellte. Diese grössere Ausscheidung des N kommt ganz auf Rechnung des Harnstoff-N.

Das Nichtharnstoff-N dagegen scheint einer deutlichen Verminderung durch das Wasser zu unterliegen und damit parallel wird auch das Harnstoff-N-Verhältnis gestört; deshalb waren die Werte während der Tage der Wasserbehandlung progressiv höher.

So können wir also schliesslich erklären, dass die reichliche Verabreichung destillierten Wassers einen erheblichen Stickstoffverlust erzeugt, mit absoluter Verminderung des Nichtharnstoffs-N und deutlicher Vermehrung des Harnstoffs-N und infolgedessen mit einer Erhöhung des Harnstoff-N-Verhältnisses.

Bilanz der Chloride.

Als man mit der Darreichung des Wassers begann, zeigte das Kaninchen eine leichte Chlorretention von etwa + 0,06 g pro die. Bei Verabfolgung des Wassers trat sofort ein Chlordefizit ein. Dieses, anfangs wenig erheblich, wechselte an manchen Tagen mit einer Retention ab, erhob sich aber an den folgenden Tagen um so mehr, bis es schliesslich die Zahl von — 1,1634 g erreichte.

Im allgemeinen war die durchschnittliche Chlorbilanz in den zwölf Tagen der Wasserdarreichung — 0,3994 g pro die; d. h. der ganze Chlorverlust stieg auf 4,7903 g.

Es ist bemerkenswert, dass auch das Körpergewicht des Kaninchens deutlich abnahm.

Die Wasserdarreichung erzeugte also einen erheblichen Chlorverlust.

Bilanz des Wassers.

In der, der Wasserdarreichung voraufgehenden Periode verlor das Kaninchen mit dem Urin durchschnittlich 73 pCt. des absorbierten Wassers und die täglichen Zahlen zeigten keine grossen Schwankungen.

In der Periode der Darreichung destillierten Wassers wuchs der prozentuale Durchschnitt des mit dem Urin verlorenen Wassers erheblich, bis auf 81,3 pCt., wenn auch grosse tägliche Schwankungen vorkamen, welche zwischen 58 und 100,6 pCt. lagen.

In der dritten Periode erniedrigte sich das Prozentverhältnis ein wenig unter den Durchschnitt der ersten Periode (69,6 pCt.), wobei es weniger deutliche tägliche Schwankungen als in der zweiten zeigte.

Diese Versuche lehren, dass die Darreichung destillierten Wassers bei Kaninchen eine deutliche Zunahme des durchschnittlichen Prozentverhältnisses des von den Nieren ausgeschiedenen Wassers zur Folge hat. Hierbei zeigen sich grössere Schwankungen als unter physiologischen Verhältnissen, indem sich zwischen Tage mit starker Hyperfunktion solche mit herabgesetzter Funktion einschieben.

Es zeigen sich sehr grosse Schwankungen in der Ausscheidung des Chlors, weniger grosse in der des N, ebenso weniger grosse in der des Wassers. Auch sieht man hier, wenn auch nur in einigen Tagen, eine deutliche Uebereinstimmung in der Ausscheidung dieser drei Substanzen. Ebenso hat man hier den Eindruck, dass die Nierenfunktion an einigen Tagen gesteigert, an anderen herabgesetzt war.

Hier mögen einige Betrachtungen über die erhaltenen Resultate folgen:

Beginnend mit den Wirkungen der Harnstoffinjektionen, so können wir vor allem erklären, dass die Nieren des Kaninchens ausser Stande waren, den Organismus schnell von dem unter der Form des Harnstoffs eingeführten Stickstoff zu befreien, sowohl wenn wir kleine, als auch wenn wir grosse Dosen einführten.

Sie haben nur durchschnittlich 70—80 pCt. der Summe des absorbierten und injizierten Stickstoffs ausgeschieden. Es fand also im Organismus der Tiere eine ziemlich erhebliche Retention statt. Beim ersten Kaninchen betrug die Totalretention des N in den 10 Injektionstagen im ganzen 9,7893 g; beim zweiten kam die Gesamtretention in den fünfzehn Tagen des Experiments auf fast das Doppelte, d. h. 17,1692 g N. Es sind das ganz kolossale Zahlen für Kaninchen im Gewicht von etwa 2 kg.

Wenn man auch die vikariierende Ausscheidung durch die Schweissdrüsen, den Darm usw. berücksichtigen wollte, so muss man doch mit



Sicherheit annehmen, dass im Blut des Kaninchens ein ziemlich hoher Prozentsatz von N und besonders von Harnstoff sich befinden musste. Es ist daher beachtenswert, dass, obwohl die Kaninchen einige Tage unter diesen Verhältnissen gehalten wurden, sie dennoch keine erheblichen Krankheitserscheinungen darboten. Das bestätigt aber die geringe Giftigkeit des Harnstoffs, wie Bouchard seit kurzem behauptet.

Nach Bouchard wirkt der Harnstoff nur toxisch in Dosen, die grösser als 5—6 g pro kg des Tierkörpers sind. Mya und Vandoni beobachteten, dass Dosen von 3—6 g Harnstoff, Kaninchen zehn Tage hintereinander verabfolgt, sehr gut vertragen wurden und nur eine leichte Albuminurie hervorriefen; Gréhant und Quinquaud gelang es, nur mit Dosen von 9 g pro kg des Körpers toxische Erscheinungen hervorzurufen.

Auch bei einem unserer Kaninchen wurden die kleinen Dosen (3 bis 4 g pro die) vollständig gut vertragen; die grösseren (5—6 g) machten leichte Albuminurie und Abmagerung. Bei einem zweiten aber konnten wir sie allmählich bis an die Grenze der toxischen Dosen (11,5 g pro die) treiben, ohne irgendwelche sichtbare Störung des Allgemeinbefindens herbeizuführen, abgesehen von einer schleichenden und sehr leichten Albuminurie. Wir waren von der ausserordentlichen Widerstandskraft des Kaninchens überrascht und konnten sie uns nur mit der Annahme einer individuellen Disposition erklären. Auch Achard und Paisseau sahen bei ihrer experimentellen Untersuchung der Albuminurie, dass nicht alle Kaninchen sich in dieser Weise verhielten.

Die Aufspeicherung des Harnstoffs im Organismus der Kaninchen blieb nicht ohne Einfluss auf den organischen Stoffwechsel.

Wir haben tatsächlich gesehen, dass bei beiden Kaninchen das Verhältnis des Harnstoff-N sich beständig ermässigt hat, trotz der grösseren Ausscheidung des Harnstoffs, und dass die absoluten Ziffern des Nichtharnstoff-N sichtbar gewachsen sind.

Wir haben keine chemischen Analysen im Blut der Kaninchen vorgenommen, um nicht die Untersuchungen über den Stoffwechsel zu stören und können deshalb nicht mit Sicherheit sagen, ob es sich um eine grössere Ausscheidung des Nichtharnstoff-N handele, oder umgekehrt um eine grössere Produktion von Stickstoffschlacken, die nicht dem Harnstoff zugehören.

Einige Autoren sind freilich der Ansicht, dass der Ueberschuss des Harnstoffs im Blut eine Hemmungswirkung auf die Zerstörung der Eiweissmoleküle ausübe, indem er sie in einem Vorstadium des Harnstoffs festhalte. Guldberg und Waage glauben, dass der im Blut angesammelte Harnstoff die Prozesse des hydrolytischen Abbaus verlangsame, welche zur Bildung des Harnstoffs selbst führen.

Achard und Paisseau glauben, dass der Harnstoff auch eine toxische Wirkung auf die Gewebe haben könne, unabhängig von der molekularen Konzentration der angewandten Lösung. Es ist auch nütz-

lich, daran zu erinnern, dass ein Ueberschuss von Harnsäure die Eigenschaft hat, nach den Untersuchungen von Gouget, die Leber zu schädigen, deren Bedeutung für die Verarbeitung der Stickstoffschlacken ganz allgemein anerkannt ist.

Diese Störung im Verhältnis des Harnstoff-N kann andererseits auch erklärt werden, wenn man den Ideen sich anschliesst, die in dieser Hinsicht von Prof. Maragliano und seiner Schule (G. Ascoli, Licci, Geavino usw.) verfochten werden. Er behauptet nämlich, dass die Niere unter physiologischen Verhältnissen eine elektive Wirkung auf die zirkulierenden Stickstoffschlacken ausübe, indem sie zum grössten Teil den Harnstoff, zum kleinsten die Materialien des intermediären Stoffwechsels ausscheide. Wenn dagegen die Niere erkrankt ist, so treffe sie keine Auswahl mehr, sondern scheide die Schlacken aus, wie sie sie im Blute findet. Aus diesem Grunde vermehrt sich im Blute der Harnstoff und im Urin der nicht dem Harnstoff zugehörige Stickstoff.

Bei unseren Kaninchen konnten die wiederholten Harnstoffinjektionen die Nierenfunktion gestört haben, wie sie bei Nephritikern gestört wird. Aus diesem Grunde konnte auch eine grössere Ausscheidung des Nichtharnstoff-N ausgeschieden werden, ebenso wie das bei Nephritikern geschieht.

Welche Erklärung man aber auch für dieses Phänomen geben mag, so ist es, da man in unserem Fall nicht von Nephritis im eigentlichen Sinne sprechen konnte, nützlich, daran zu erinnern, dass eine Zunahme des Nichtharnstoff-N im Urin auch durch die Injektionen des Harnstoffs herbeigeführt sein kann, d. h. durch die Zunahme des Prozentverhältnisses des Harnstoffs im Blute. Wenn aus irgend welchem Grunde sich Harnstoff im Blut ansammelt, so findet auch eine absolute Zunahme des Nichtharnstoff-N im Urin statt. Und das ist ganz verständlich, weil, wenn eine Niere nicht den Harnstoff leicht passieren lässt, gleichzeitig eine Zunahme des Nichtharnstoff-N stattfindet.

Von diesem Gesichtspunkt aus glauben wir, dass unsere Untersuchungen einen wertvollen Beitrag für das Verständnis der Anomalien des qualitativen Stickstoff-Stoffwechsels in gewissen krankhaften Zuständen liefern.

Die Harnstoffinjektionen blieben nicht ohne Wirkung auf den Chlorstoffwechsel: eine noch umstrittene Frage, die nicht ohne Interesse ist.

Beim ersten Kaninchen bewirkten die Harnstoffinjektionen eine leichte, aber abschätzbare Retention von Chloriden, auf welche, bald nach Einstellung der Injektionen eine intensive Hyperchlorurie folgte. Beim zweiten dagegen, bei welchem viel höhere Gaben Harnstoff injiziert worden waren, zeigte sich von Anfang an ein beträchtlicher Chlorverlust und darauf eine Retention, welche zum guten Teil den Verlust ausglich.

In beiden Fällen standen die Schwankungen der Chlorbilanz in keiner Beziehung zu der Wasserausscheidung.

Unsere Untersuchungen beweisen demnach, dass die Harnstoffretention nicht ohne Wirkung auf die Chlorbilanz bleibt. Die Frage ist, wie gesagt, sehr strittig: So behaupten Widal und Javal, Rondoni usw. die völlige Unabhängigkeit der Harnstoffretention von der Retention oder allgemein von den Resultaten der Chlorbilanz; andere, wie Achard und Paisseau und vor ihnen Mya und Vandoni behaupten das Gegenteil und sind der Ansicht, dass in Folge der Harnstoffretention schliesslich Oedeme auftreten können.

Einige in der Wissenschaft schon bekannte Tatsachen können zur Erklärung unseres Befundes herangezogen werden. So haben Achard und Gaillard beobachtet, dass wenn sie subkutane Injektionen von Harnstoff machten, sich in situ ein Transsudat von Wasser und Chornatrium zeigte, und dass eine Zeit kam, da der Harnstoff ganz absorbiert war und das Chlornatrium in situ blieb. Es bestand also unter diesen Umständen eine lokale Retention von Chlornatrium, welche auf Rechnung der Hyperchlorurie, die beim ersten Kaninchen beobachtet wurde, gesetzt werden konnte.

Andererseits nimmt man an, dass die Retention von Harnstoff oder anderen Stickstoffschlacken eine Störung in der molekularen Konzentration des Blutserums herbeiführe. Richter und Roth haben in der Tat bewiesen, dass die Zunahme der molekularen Konzentration des Serums bei Tieren, die an toxischer Nephritis litten, vor allem auf die Retention der Stickstoffschlacken zurückzuführen ist. Strauss, Widal und Javal sahen, dass, wenn auch die Erniedrigung des Gefrierpunktes des Serums nicht streng proportional ist der Menge des darin enthaltenen Harnstoffs, dennoch ein sehr enges Band zwischen der Harnstoffkonzentration des Serums und der Erniedrigung des Gefrierpunktes besteht.

Wir besitzen keine persönliche Daten, die uns gestatten, in bestimmter Weise die starken Schwankungen in der Chlorbilanz zu erklären, welche wir beim zweiten Kaninchen beobachtet haben. Wir glauben jedoch, dass die Zunahme der Molekularkonzentration des Serums diesem Phänomen nicht ganz fern steht. Die Niere könnte vielleicht, um das osmotische Gleichgewicht wiederherzustellen, eine grosse Menge von Chlornatriummolekülen ausgeschieden haben. Aber wir wollen uns nicht bei dieser Hypothese aufhalten: Es genügt uns, die Aufmerksamkeit der Forscher auf die von uns beobachtete Tatsache gelenkt zu haben, dass die Injektionen von Harnstoff beständig deutliche Störungen auch in der Chlorbilanz herbeiführen.

Diese Injektionen blieben auch nicht ohne Einwirkung auf die Wasserausscheidung der Nieren, da diese Ausscheidung ungleicher und schwankender wurde, wenn auch, im ganzen genommen, die Niere ein Prozentverhältnis von Wasser ausschied, welches für physiologisch gehalten werden konnte.

Wir haben ferner beobachtet, dass die Verabfolgung von Chlor-



natrium auf gastrischem Wege in Dosen, welche 7—8 mal grösser als der normale Durchschnitt waren, starke Sprünge in der Chlorbilanz hervorrief. Wenn wir aber diese Bilanz im ganzen betrachteten, so mussten wir zu dem Schluss kommen, dass die Nieren des Kaninchens imstande waren, die ganze Menge des dargereichten Chlornatriums und zuweilen noch sehr schnell auszuscheiden.

Diese unsere Untersuchungen stimmen zum Teil mit den Resultaten überein, welche man bei Gesunden erhält, wenn man den Versuch der alimentären Chlorurie macht. Es ist aus den Beobachtungen von Strauss, Mauté und Claude und aus den neueren und präziseren von Zagari bekannt, dass, wenn man Gesunden eine gewisse Menge Chlornatrium (etwa 10 g pro die) verabreicht, dieses schnell vom Organismus ausgeschieden wird. Zwar haben wir bei unseren Versuchen verhältnismässig grössere Dosen Chlornatrium und längere Zeit hindurch angewandt; nichtsdestoweniger waren die Resultate dieselben, da es der Niere im ganzen schnell gelang, den Ueberschuss des eingeführten Salzes auszuscheiden. Aber die viel interessantere Tatsache, welche aus unseren Versuchen hervorgeht, ist diese: Das Gleichgewicht der Chlorbilanz wurde durch sehr starke Sprünge erhalten. So gab es Tage mit einer Retention von 0,73 Chlornatrium und Tage mit einem Defizit von 1,07. Diese starken Sprünge wurden bei gesunden Individuen nicht beobachtet, wenn man den Versuch der alimentären Chlorurie machte.

Wenn man also der gesunden Niere die Aufgabe auferlegt, eine relativ grosse Menge Chlornatrium auszuscheiden, so entstehen in der Niere selbst grosse Schwankungen in ihrer funktionellen Tätigkeit in der Weise, dass sie an einigen Tagen ausserordentlich gesteigert ist, an anderen ihrer Aufgabe nicht gewachsen ist.

Fast gleiche, wenn auch nicht ganz identische Resultate erhielten wir mit den subkutanen Salzinfusionen.

Auf diesem Wege wurden Salzmengen verabfolgt, die noch nicht die Hälfte der auf gastrischem Wege beigebrachten betrugen; dennoch zeigte sich dabei eine viel stärkere Tendenz zur Retention des Chlors. Am 7. Tage der subkutanen Infusionen hatte der Organismus schon 3,5 g Chlornatrium im Skrotum zurückbehalten. Auf diese Periode folgte aber eine reaktive Phase seitens der Niere, welcher es in wenigen Tagen, besonders nach Einstellung der Injektionen, gelang, den Organismus vom Chlorüberschuss zu befreien und das Gleichgewicht in der Chlorbilanz wiederherzustellen.

Die Verabfolgung des Kochsalzes, sei es auf gastrischem, sei es auf subkutanem Wege, erzeugte auch eine abschätzbare Retention von N: ein Faktum, welches schon bekannt und von vielen Autoren (Dubelir, Pugliese, Straub, Gruber usw.) bestätigt ist.

Durch unsere Untersuchungen mit reichlicher Einführung von destilliertem Wasser konnten wir beweisen — wenn auch nur annähernd in-



folge der technischen Schwierigkeiten der Untersuchung —, dass die Niere fähig ist, diese grössere funktionelle Aufgabe zu lösen, wenn sie auch grosse tägliche Schwankungen in dieser Funktion darbot.

Wie bekannt, wurde auch die Darreichung des Wassers ebenso wie des Kochsalzes und des Harnstoffs zur Erforschung der Nierenfunktion benutzt (Köwesi und Roth). Aus den Versuchen von Köwesi und Roth, von Illyes und Köwesi, von Albarran usw., die sowohl an gesunden Individuen, als auch an gesunden Nieren verglichen mit den erkrankten derselben Individuen angestellt wurden, gewinnt man die Ueberzeugung, dass die gesunde Niere schnell den Ueberschuss des eingeführten Wassers ausscheidet, während diese Fähigkeit mehr oder weniger schwindet, wenn die Niere erkrankt ist (vielleicht weniger bei der chronischen interstitiellen Nephritis). Die erkrankte Niere scheidet den Wasserüberschuss zögernd und in weniger schneller Weise aus, weil ihre Funktion sich weniger ändert, als es bei der gesunden der Fall ist (Albarran). Auch hier müssen wir feststellen, dass der von uns angestellte Versuch sich von dem von Köwesi und Roth unterscheidet, da die Darreichung des Wassers mehrere Tage hintereinander stattfand und nicht nur einen Tag, und weil die verabreichte Wassermenge in unserem Experiment bei weitem grösser im Vergleich zum Körpergewicht des Tieres war.

Indes die Niere des Kaninchens verhielt sich nicht immer an allen Tagen so, wie eine gesunde Niere. Während sie nämlich an den ersten Tagen nahezu das ganze Plus des dargereichten Wassers ausschied, gab es in den folgenden Tagen solche, wo die Niere eine Hyperfunktion zeigte und solche, wo die sezernierende Funktion der Niere offenbar weit hinter ihrer Aufgabe zurückblieb. Nach den ersten Tagen, wo die Hyperfunktion dauernd war, wurde die Kraft der Niere zur Ausscheidung des Wassers ungleich und schwankend.

Schliesslich haben wir gesehen, dass die zu einer starken Ausscheidung der Stickstoffschlacken (Harnstoff) gereizte Niere ihre Arbeit sehr vermehrt, jedoch in ungenügender Weise, weil es ihr nicht gelingt, eine erhebliche Ansammlung von Schlacken im Organismus zu verhüten. Auch scheint es, dass das Epithel durch das Experiment schliesslich erschlafft, weil nach Aufgabe der Harnstoffinjektionen die Bilanz eine Retention von Stickstoffschlacken aufweist.

Grösser ist die Kraft, welche die Niere bei Ausscheidung grosser Chlormengen zu leisten vermag. Wir haben gesehen, dass die Niere, wenn auch mit grossen täglichen Schwankungen, in vollständiger Weise die Chlorbilanz wiederherzustellen vermag, wenn auch erhebliche Mengen davon verabreicht wurden, und dass ihr viel leichter die Wiederherstellung gelingt, wenn die Verabreichung auf gastrischem, als auf subkutanem Wege stattgefunden hat. Es scheint auch, dass das Chlornatrium eine stimulierende Wirkung auf die Niere ausübt, weil diese schliesslich weit



mehr Salze ausgeschieden hat, als absorbiert worden waren. Die gesunde Niere hat gleichzeitig die Fähigkeit, grosse Mengen Wasser auszuscheiden; aber auch hier vollzieht sich die Ausscheidung mit starken täglichen Schwankungen.

Nach unseren Untersuchungen verhält sich also die Nierenfunktion wie folgt: sobald die Niere mit Arbeit überlastet wird, zeigt die Nierenfunktion keine Gleichmässigkeit mehr, wie unter normalen Verhältnissen bei konstantem Regime, sondern sie wird ungleichmässig, unbeständig. Es gibt Tage, wo die Niere ihre funktionelle Aufgabe in einer sehr unvollständigen Weise löst, und solche, wo die Niere ihre funktionelle Energie vervielfacht und es ihr gelingt, das Defizit der vorhergehenden Tage auszugleichen. Diese Kompensierung war eine vollständige bei der Ueberanstrengung durch Chlornatrium und destilliertes Wasser, aber eine unvollständige für die Harnstoffschlacken.

Wie sind die funktionellen Störungen zu deuten, welche wir beobachtet haben? Es sind zweifellos Erscheinungen komplizierter Natur, bei welchen verschiedene Bedingungen mitspielen (Störungen der osmotischen Spannung des Blutes, eine störende Wirkung, welche die eingeführten Substanzen auf die Nierenepithelien ausüben, Störungen des Blutdrucks usw.). Wenn man sich jedoch gegenwärtig hält, dass die Funktion der Niere, obwohl sie stets unter dem Einfluss derselben Faktoren steht, so verschieden an verschiedenen Tagen ist, und dass Perioden von gesteigerter Funktion abgelöst werden von Perioden mit herabgesetzter Funktion, so kann man nicht umhin, wenigstens daran zu denken, dass bei diesen Erscheinungen auch die Erregbarkeit der Nierenepithelien im Spiele sein muss.

Wir haben uns daran gewöhnt, anzunehmen, dass wenn ein Organ, das wiederholt von einem Reiz erregt wird, weniger kräftig auf denselben Reiz reagiert, es der Ermüdung anheimgefallen ist. Die Physiologen definieren die Ermüdnng gerade als eine vorübergehende Schwächung oder Aufhebung der Erregbarkeit eines Organs auf irgendwelche Reize, die durch die Arbeit erzeugt wird. Wir würden demnach annehmen, ohne die Analogie allzusehr zu betonen, dass die Abnahme der Ausscheidungskraft für irgendwelche Substanzen seitens der Niere, wie sie in fortschreitender Form (für Harnstoff) oder intermittierender (für Chloride und Wasser) beobachtet wird, ein Ermüdungsphänomen sei.

Die Niere hat jedoch bei unseren Versuchen keine vollständige Ermüdung erlitten, d. h. es ist zu keiner vollständigen Unerregbarkeit gekommen, trotzdem ihre funktionelle Aufgabe zuweilen um das Zehnfache grösser als in der Norm war. Das beweist, dass das Nierengewebe ziemlich grosse Reserveenergien besitzt. Es hat sich also nur um Phänomene vorübergehender oder partieller Ermüdung gehandelt, da den Tagen von ungenügender Ausscheidung oftmals Tage gesteigerter Exkretion voraufgingen: ein Ausgleich, wie er besonders für die Chloride und das

Wasser sich gezeigt hat. Bei anatomisch gesunder Niere kommt es also nicht leicht zu einer vollständigen Ermüdung oder einem vollständigen Versagen der Sekretion. Es ist sehr wahrscheinlich, dass das sich leichter ereignet, wenn die Niere in ihrer anatomischen Integrität Schaden gelitten hat.

Auf einen letzten Umstand möchten wir die Aufmerksamkeit der Forscher lenken und zwar auf die Analogie, welche der Stoffwechsel der Tiere in der Periode der Nierenermüdung mit dem Stoffwechsel der Nephritiker darbietet.

Die klassischen Untersuchungen von v. Noorden und Ritter, von Maragliano und seiner Schule und von anderen haben gelehrt, dass das charakteristische Bild des Stoffwechsels der Nephritiker besteht in dem grossen Wechsel und den grossen Schwankungen des Stoffwechsels selbst, wie man sie bei Gesunden unter denselben Lebensbedingungen nicht beobachtet.

Analoge Tatsachen konnten wir auch bei den Kaninchen während der Nierenermüdung beobachten, wie wir ausführlich auseinandergesetzt haben. Das beweist, dass sowohl in der kranken als auch in der ermüdeten Niere stets, wenn die Funktion ungenügend wird, vorrätige Kompensationsmechanismen in Aktion treten, denen es meistens gelingt, die Funktion des Organs so zu heben, dass das vorher gestörte Gleichgewicht wiederhergestellt wird.

Schlusssätze.

I. Unterwarf man Kaninchen einige Tage hintereinander (bis zu 15 Tagen) täglichen Injektionen von Harnstoff (von 1,6—11,5 g), so waren die folgenden hauptsächlichsten Tatsachen zu beobachten: 1. Parallel mit den Harnstoffinjektionen wuchs die Ausscheidung des Harnstoff-N und des Total-N. Dennoch gelang es der Niere nicht, schnell den ganzen injizierten Harnstoff auszuscheiden, und sie konnte deshalb nicht eine grosse Anhäufung der Stickstoffschlacken im Organismus verhüten. Bei der Ausscheidung des Stickstoffs kamen grosse tägliche Schwankungen vor.

Es ist beachtenswert, dass auch die Ausscheidung des Nichtharnstoff-N beträchtlich zunahm. 2. Es fand auch eine starke Störung in der Chlorbilanz statt, welche grosse Sprünge zeigte. 3. Starken Sprüngen unterlag auch das Prozentverhältnis des von den Nieren ausgeschiedenen Wassers. 4) Wenn man die verschiedenen Exkretionen betrachtet, so kann man sagen, es gab Tage mit renaler Hyperfunktion und solche, an denen die Nierenfunktion herabgesetzt war.

II. Die Darreichung von Chlornatrium (3—5 g pro die) an Kaninchen auf gastrischem Wege, 8 Tage hintereinander, rief folgende Erscheinungen hervor:

1. Es bestanden grosse tägliche Schwankungen in der Ausscheidung, d. h. Tage mit grosser Retention und solche mit grossem Defizit an

dieser Substanz. Im ganzen gelang es jedoch, wenn man die einen oder die anderen bilanziert, den Nieren schnell, die grosse Menge des assimilierten Chlornatriums und schliesslich sogar noch eine kleine Menge mehr auszuscheiden. 2. Die Ausscheidung des Wassers durch die Nieren unterlag gleichfalls starken täglichen Schwankungen; aber diese kompensierten sich gegenseitig. Schliesslich schied, im ganzen genommen, die Niere ein Prozentverhältnis an Wasser aus, welches fast dem gleich war, welches sie vor der Verabreichung des Salzes ausgeschieden hatte. 3. Der Stoffwechsel des Stickstoffs zeigt eine deutliche Neigung zur Ansammlung desselben.

III. Reichte man das Chlornatrium in Lösung zu 1 pCt. auf subkutanem Wege (160—250 ccm) 9 Tage hintereinander dar, so ergaben sich folgende Resultate:

1. Die subkutanen Salzinfusionen bewirkten viel leichter Chlorretention, als die auf gastrischem Wege gegebenen Salze und bewirkten leichter Oedeme. Dennoch war diese Retention vorübergehend, weil die gesunde Niere die Fähigkeit besitzt, schnell den Ueberschuss der dargereichten Salze auszuscheiden. 2. Es bestand auch eine vorübergehende Zunahme des Prozentverhältnisses des von der Niere ausgeschiedenen Wassers. Diese Zunahme schien jedoch nicht im engen Verhältnis zu der Menge des ausgeschiedenen Chlors zu stehen. 3. Es bestand eine abschätzbare Retention von N, trotz der mässigen Polyurie.

IV. Die Verabreichung destillierten Wassers (200—500 ccm) auf gastrischem Wege an ein Kaninchen, 12 Tage hintereinander, erzeugte folgende Wirkungen:

1. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme des prozentualen Durchschnitts des von den Nieren ausgeschiedenen Wassers. Diese boten jedoch bei dieser Funktion weit grössere Schwankungen dar, als unter physiologischen Verhältnissen, indem sich zwischen die Tage mit Hyperfunktion solche mit Abnahme der Funktion einschoben. 2) Man beobachtete einen erheblichen Verlust von N mit absoluter Abnahme des Nichtharnstoff-N und einer deutlichen Zunahme des Harnstoff-N und daher mit Erhöhung des Verhältnisses des Harnstoff-N. 3) Die Verabreichung destillierten Wassers erzeugte einen erheblichen Chlorverlust.

V. Die gesunde Niere des Kaninchens vermag, nach unseren Untersuchungen, viel leichter den Organismus von dem Ueberschuss des Chlors und Wassers zu befreien als von dem des Harnstoffs. Wenn die Niere mit Arbeit überlastet ist, so zeigt sich ihre Ausscheidungsfunktion weniger gleichmässig als unter normalen Verhältnissen bei konstantem Regime, sie wird ungleichmässig und schwankend. Es gibt Tage, an denen sie sich in unvollkommener Weise ihrer funktionellen Aufgabe entledigt und wiederum Tage, an welchen sie ihre Energie vervielfältigt und es ihr gelingt, den Ausscheidungsverlust der vorhergehenden Tage auszugleichen.

VI. Der Grund dieser Störungen ist komplizierter Natur. Wir halten es jedoch für nicht zu kühn, anzunehmen, dass die Depression der Nierenfunktion nach einem Uebermass von Arbeit auf vorübergehender Ermüdung beruht. Nach unseren Untersuchungen kommt es bei der gesunden Niere niemals zu einer vollständigen Ermüdung.

VII. Es ist beachtenswert, dass der Stoffwechsel der Tiere in der Periode der Ermüdung dasselbe Bild darbietet, wie der Stoffwechsel der Nephritiker, welcher, wie bekannt, in gleicher Weise wechselnd und schwankend ist.

Literatur.

Albarrau, Polyurie expériment. Annales des maladies des org. génito-urinaires. Aout. 1903. — Achard et Gaillard, Rétention locale des chlorures à la suite des injections de diverses substances. Soc. de biologie. Oct. 1903. Semaine médic. p. 255. 1903. — Achard et Paisseau, Élimination comparée du bleu de methylène et de l'urée. Semaine médic. p. 174. 1904. — Dieselben, La rétention de l'urée dans l'organisme malade. Ibid. No. 27. 1904. — D'Amato e Jaggella, Atti del XIX. Congr. di medicina interna. 1909. — Dubelir, Noch einige Versuche über den Einfluss des Wassers und des Kochsalzes auf die Stickstoffausgabe vom Tierkörper. Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXVIII. — Gréhant et Quinquaud, Bulletin de l'acad. des sciences. 1884. — Gruber, Einige Bemerkungen über den Eiweissstoffwechsel. Zeitschr. f. Biol. Bd. XLII. — Guldberg e Waage, cit. von Rondoni. — Illyes und Köwesi, Der Verdünnungsversuch im Dienste der funktionellen Nierendiagnostik. Berliner klin. Wochenschr. 1902. — Köwesi und Roth-Schulz, Ueber Störung der wassersezernierenden Tätigkeit diffus erkrankter Nieren. Ebendas. 1900. — Liotta, Azione di alcuni diuretici sull' epitelio renale. Arch. di anatomia patologica e scienze affine. Vol. I. fasc. I. 1905. — Maragliano, I nuovi orizzonti nella patologica delle nefriti. Relaz. fatta nel Congresso di medic. interna tenuto a Milano nel 1910. — Derselbe, Il ricambio nelle nefriti. Gazz. degli Ospedali. No. 79. 1910. — Mauté et Claude, De la Chlorurie alimentaire expérimentale dans les néphrites. Bulletin et Mémoires de la soc. médic. des hôpit., 2 mai 1902. Semaine médic. p. 157. 1902. — Mya e Vandoni, Contributo all' albuminuria e nefrite sperimentale. Giorno della R. Accad. di Medic. di Torino. Fasc. I. 1885. — Mya, Nuove osservazioni sperimentali sull' uremia. Gazz. delle Cliniche. No. 20. 1885. — von Noorden und Ritter, Untersuchungen über den Stoffwechsel Nierenkranker. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIX. Suppl. S. 197. 1881. — Richter und Roth, Experimentelle Beiträge zur Frage der Niereninsuffizienz. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 30—31. — Rondoni, Contributo alla conoscenza delle „azoturie". Policlinico. Sez. med. Fasc. 3. 1910. — Straub, Einfluss von Kochsalz auf die Eiweisszersetzung. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVII. — Strauss, Die Harnkryoskopie in der Diagnostik doppeltseitiger Nierenkrankheiten. Zeitschrift f. klin. Mediz. Bd. XLVII. 1902. — Widal et Javal, La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. Semaine médic. p. 419. 1903. — Dieselben, Société de biologie 1904 et Semaine médic. p. 347. 1904. — Dieselben, La cure de déchlorution. Baillière. 1906. — Zagari, Della diagnosi funzionale del rene. Riforma medica. p. 200. 1909 (mit Literatur).



XXVII.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider.)

Ueber experimentelles Koma.

I.

Symptomatologie, Azetonkörperausscheidung, Dosis bei Abnahme des Körpergewichts.

Von

R. Ehrmann und **P. Esser.**

Durch die Arbeiten aus der Schule Naunyns, vor allem durch Stadelmann, Magnus-Levy und Minkowski ist gezeigt worden, dass das Coma diabeticum als eine allgemeine, nicht spezifische Säurevergiftung anzusehen ist. Vor allem war es die angenommene Identität des Symptomenkomplexes mit der Vergiftung durch anorganische Säuren, wie sie Salkowski[1]) und Walter[2]) vor allem studiert haben. Bei beiden Zuständen zeigte sich zudem noch Abnahme der Alkaleszenz bezw. der CO_2 des Blutes. Bei Zufuhr von Natriumkarbonat konnte das mit Salzsäure tödlich vergiftete Tier wieder gerettet und auch beim Coma diabeticum konnte, wenigstens vorübergehend, Wiederherstellung erzielt werden.

Trotzdem nun diese typische Salzsäurevergiftung für das Kaninchen bzw. die Herbivoren ausschliesslich Geltung hat, und der Mensch, wie sich aus der vermehrten NH_3-Ausscheidung ergibt, ähnlich wie der Organismus des Hundes, der Entziehung der fixen Alkalien vorzubeugen vermag, hat man jenen Modus der Säurevergiftung auch bei ihm angenommen. Andererseits gelang es nicht, mit den im Coma diabeticum vorhandenen Säuren der l-β-Oxybuttersäure und der Azetessigsäure, auch nicht mit Azeton, ein typisches Krankheitsbild hervorzurufen, während verwandte Substanzen, die ähnliche Erscheinungen bewirkten, im Organismus nicht wohl in Betracht kommen konnten.

Als eine der Muttersubstanzen jener Säuren kann wohl die Buttersäure selbst angesehen werden und A. Marx[3]) fand im hiesigen Institut, dass es bei möglichst ähnlichen Verhältnissen wie beim Krankheitsbild, d. h. bei jugendlichen und schlecht genährten Hunden gelingt, durch

---

1) Salkowski, Virchows Arch. Bd. 58. S. 1.
2) Walter, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 7. S. 148.
3) Marx, A., Diese Zeitschr. Bd. 71.



intraperitoneale Einverleibung von buttersaurem Natrium einen dem Koma sehr ähnlichen Zustand herbeizuführen.

Im folgenden soll nun gezeigt werden, dass es auch durch Zuführung von Buttersäure per os möglich ist, beim Kaninchen ein dem Coma diabeticum ganz analogen Symptomenkomplex regelmässig hervorzurufen, dessen Analyse unzweideutig ergibt, dass keine allgemeine Säurevergiftung, wie etwa die Salzsäurevergiftung, vorliegt, die durch Alkalientziehung tödlich wirkt, sondern dass es sich um eine spezifische Buttersäurevergiftung handelt, die durch ihre Wirkung auf das Zentralnervensystem den Tod herbeiführt. Die Bedeutung dieser Tatsachen für das Coma diabeticum, wo zwei Abkömmlinge der Buttersäure und vielleicht bisweilen auch sie selbst eine Rolle spielen, liegt auf der Hand.

A. Symptomatologie.

Sowohl nach intravenösem Einlauf als auch nach stomachaler Einverleibung zeigten sich stets die folgenden Symptome: Die Atmung wurde allmählich langsamer und tiefer. Es ging die Zahl von annähernd 70—80 auf 40 und 30 Atemzüge und weniger in der Minute herunter. Beim menschlichen Coma diabeticum wird ausgesprochene Verlangsamung nicht gesehen. Auch beim Tier trat sie nicht ein, falls, statt des Natriumsalzes der Buttersäure, ihr Aethylester verabreicht wurde.

Als typischste Eigenschaft sowohl beim Tier nach Verabreichung von buttersaurem Natron und -Aethylester als auch bei der „grossen“ Atmung im menschlichen Koma möchten wir das kurze „stossförmige“ Exspirium betrachten. Neben der sehr vertieften Inspiration und der intensiven Bewegung des Thorax ist dieses kurze, stossförmige Exspirium mit langer Pause eines der charakteristischsten Eigenschaften. Die Herztätigkeit ist dabei nicht wesentlich verändert. Je nach der Gabe tritt Unempfindlichkeit (man kann das Tier an der Nase hochheben) und früher oder später tiefe Bewusstlosigkeit ein, aus der sich das Tier nach einigen Stunden wieder erholt, die aber bei grösseren Dosen in den Tod hinüberführt. Bei dem Aethylester erstreckte sich die Empfindungslosigkeit meist nur auf den Vorderkörper, während die Hinterbeine und der Schwanz häufig hyperästhetisch waren. Die Kornealreflexe sind herabgesetzt. Die Pupillen sind butterweich, ein Symptom, das wir ebenso beim menschlichen Koma beobachten konnten, und auf das Krause bereits aufmerksam gemacht hat. Bei der intravenösen Zufuhr sieht man wiederholt klonische Zuckungen. Die Temperatur sinkt von annähernd 39° C auf 37° oder sogar 36° und darunter. Der Darm zeigt äusserst lebhafte, durch die Bauchdecken fühlbare Bewegungen und Meteorismus, bei höheren Dosen tritt starker Durchfall ein. Bei der Sektion findet sich in den Därmen reichliches, nicht nach Buttersäure riechendes Exsudat.

Zur Hervorrufung des Symptomenkomplexes waren bei Kaninchen von 1000 bis 1400 g meist 3,2 bis 3,6 g pro Kilo Tier buttersauren



Natriums (Kahlbaum) erforderlich, die in 50 ccm Wasser eingegossen wurden. Vom Aethylester war eine etwas unter der äquivalenten Menge liegende Dosis bereits genügend. Die zu den Versuchen benutzten 40 proz. Lösungen von buttersaurem Natrium büssten nach kurzer Zeit schon etwas von ihrer Wirksamkeit ein, und müssen daher bald wieder frisch hergestellt werden.

B. Bildung und Ausscheidung von Azetonkörpern und ihre Beziehung zum Koma.

Versuche mit intravenösem Einlauf.

Es flossen bei normalen bzw. bei hungernden Tieren ganz schwach alkalische 4—5,5 proz. Lösungen von buttersaurem Natrium in die Vena jugularis ein. Dabei trat bald die angegebene typische Veränderung der Atmung und später Koma ein. Stellt man dann bei eben beginnendem Koma den Zulauf ab, so erholt sich das Tier sehr schnell, ein weiteres Einfliessen ruft dann von neuem Koma hervor, und es kann so bei geeigneter Zufuhr bzw. Wiederabstellung wiederholt bei demselben Tier Koma erzeugt und wieder zum Schwinden gebracht werden. Leber, Blut und Urin des dann getöteten Tieres wurden quantitativ untersucht. Die Bestimmung der l-β-Oxybuttersäure wurde nach Bergell ausgeführt, die Azetonbestimmung durch Titration mit Jod.

Nr.	Gewicht	Lösung	Dosis	l-β-Oxybuttersäure in			Azetessigsäure + Azeton in		
				Leber	Blut	Urin	Leber	Blut	Urin
1	1540	4 pCt.	7,5 g	0	0	0	0	0	0,064 g
2	1330	5 pCt.	2,42 g	0	0	0	0	0	0,0255 g
3[1])	1475	4,5 pCt.	6,3 g	0	0	0	0,035[1])	0,065[1])	0,081 g

1) Das Tier hatte 3 Tage gehungert.

Aus den Versuchen ergibt sich, dass aus der Buttersäure gebildete Azetonkörper bei den geringen entstandenen Mengen von Azetessigsäure und Azeton und bei dem Fehlen der l-β-Oxybuttersäure beim Buttersäurekoma wohl kaum eine Rolle spielen können. Es handelt sich vielmehr, wie auch aus später mitzuteilenden Versuchen hervorgeht, um eine spezifische Wirkung der Buttersäure.

Versuche mit stomachaler Einverleibung.

Die Tiere erhielten durch die Schlundsonde das buttersaure Natron in 50 ccm Wasser. Der Urin wurde in Vorlagen aufgefangen, die Kochsalz oder Fluornatrium in Substanz enthielten. Es wurde dann täglich der Azetongehalt bestimmt oder aber der Urin in vollgefüllten, fest verkorkten Flaschen täglich auf Eis gebracht, gesammelt, und die Menge Azeton im 2tägigen Urin bestimmt.

(Tabelle siehe folgende Seite.)

Es wurden also bei stomachaler Zufuhr noch geringere Mengen Azeton als nach intravenöser Zufuhr gebildet. Auch hier zeigt sich die stärkste Azetonbildung bei hungernden Tieren. Sie überschreitet noch die Summe der im Hunger an sich stets ausgeschiedenen samt der durch das buttersaure Natron bei gefütterten Tieren durchschnittlich gebildeten Menge.



Tabelle.

Nr.	Gewicht	Buttersaures Na	Koma	g Azeton nach 24	48	72	96 Std.	
1	1500	2,8 pro Kilo	0	0,025		—	—	—
2	1520	3,0 „ „	0	0,0096		—	—	—
3	1200	3,2 „ „	n. 1 Std.	0,02		—	—	Exitus n. 2 Tagen
4	1300	3,1 „ „	0	0,0042	0,0017	0,0024	0,0003	—
5	950	3,1 „ „	0	0,0106	0,009	0,0032	Spur	—
6	1700	3,2 „ „	0	0,028		—	—	—
7a	2150	0	0	0,0014		—	—	Azeton nach 2 Hungertagen
7b	2000	3,2 pro Kilo	0	0,034		—	—	Dasselbe Tier
8	2050	0	0	0,0042		—	—	Azeton nach 2 Hungertagen
9	1400	3,5 pro Kilo	n. 1½ Std.	0,0096		—	—	—
10	1100	3,0 „ „	0	0,00106		—	—	—
11	1100	2,5 „ „	0	0,0029		—	—	—
12	1450	2,0 „ „	0	0,0027		—	—	—

C. Die zum Koma erforderliche Dosis und ihr Verhältnis zum Körper- und Hirngewicht.

Die zur Hervorrufung des Koma nötige Dosis schwankte bei unseren Tieren, die meist ca. 1500 g wogen, zwischen 3,2 und 3,6 pro Kilo Tier. Bei dieser Feststellung wurden wir durch zwei Fakta häufig beeinträchtigt. Zunächst büssten, wie bereits gesagt, die hergestellten Lösungen des buttersauren Natriums beim Stehen von ihrer Wirksamkeit ein, worauf aber hier nicht weiter eingegangen werden soll. Ausserdem vertrugen manche Tiere, besonders die früher schon mit buttersaurem Natrium gefütterten, die meist erheblich an Gewicht abgenommen hatten, jetzt eine bedeutend höhere Dosis pro Kilo Körpergewicht als die oben angegebenen Dosen. Trotzdem handelt es sich nicht um Gewöhnung. Gab man nämlich die dem früheren Körpergewicht pro Kilo entsprechende Dosis, so trat ungefähr bei der gleichen Menge wie beim alten Körpergewicht das Koma ein. Dies muss wohl so aufgefasst werden, dass zur Vergiftung des Zentralnervensystems, das ja bei Abnahme des Körpergewichts konstant bleibt, immer die gleiche Menge des Giftes erforderlich ist oder mit anderen Worten, dass die Buttersäure ein spezifisches Gift für das Zentralnervensystem ist und dass das Koma eine spezifische Fettsäurevergiftung und nicht eine unspezifische Säurevergiftung darstellt.

Für das pharmakologische Experiment mit Giften des Zentralnervensystems dürfte unser Befund bei dem im Körpergewicht so leicht schwankenden Kaninchen Berücksichtigung verdienen[1]).

1) Von Gerhartz (Pflügers Arch. Bd. 133. S. 397) ist darauf hingewiesen worden, dass man auch das Gewicht der Organe nicht zum schwankenden Körpergewicht, sondern zum konstantbleibenden Hirngewicht in Relation setzen soll.



XXVIII.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider.)

Ueber experimentelles Koma.

II.

Verhalten von buttersaurem zu isobuttersaurem Natrium.

Von

R. Ehrmann.

Der Nachweis, dass das Koma nach Einverleibung von buttersaurem Natron nicht durch die Säure bedingt ist, war weiterhin eindeutig dadurch zu erbringen, dass wir fanden, dass eine Säure von der gleichen elementaranalytischen Zusammensetzung und der gleichen Basizität in gleicher Dosis pro Kilo Tier verabreicht, kein Koma bewirkte. Eine Gegenüberstellung der Versuchsergebnisse mit buttersaurem und isobuttersaurem Natrium soll dies zeigen.

Nr.	Buttersaures Na			Nr.	Isobuttersaures Na		
	Gewicht	pro Kilo	Koma		Gewicht	pro Kilo	Koma
1	1520	3,0 g	0	1	1350	3,2 g	0
2	1000	3,0 g	0	2	1170	3,3 g	0
3	1300	3,1 g	0	3	1520	3,4 g	0
4	950	3,1 g	0	4	1550	3,5 g	0
5	2000	3,2 g	0	5	920	3,5 g	0
6	1700	3,2 g	0	6	1000	3,6 g	0
7	1200	**3,2** g	+	7	1000	3,8 g	0
8	900	3,3 g	0	8	1170	4,0 g	0
9	1150	3,3 g	0	9	1370	4,2 g	0
10	1050	**3,3** g	+	10	1170	4,4 g	0
11	1050	3,4 g	0	11	1000	4,8 g	0
12	1370	**3,4** g	+	12	1400	5,0 g	0
13	1400	**3,5** g	+	13	1100	5,5 g	0
14	1500	**3,6** g	+ Exitus	14	1450	6,1 g	0
15	1350	**3,6** g	+ Exitus	15	1050	**6,5** g	+ mässig
16	1300	**3,7** g	+ Exitus	16	1500	**8,0** g	+ Exitus

Die Symptome nach Isobuttersäurezufuhr bestehen sonst nur in vertiefter und verlangsamter Atmung und erst bei etwa der doppelten Dosis wie bei der Buttersäure, entsteht gleichfalls Koma, das dann die gleichen Erscheinungen wie das Buttersäurekoma darbietet. Die mitgeteilten Unterschiede zwischen den beiden Säuren dürften wohl nicht auf das differente Verhalten beider hinsichtlich der Azetessigsäurebildung im Organismus

[Embden, Salomon und Schmidt[1]), Baer und Blum[2]), Borchardt und Lange[3])] zurückgeführt werden. Wir fanden nach Einverleibung von gleichen Dosen buttersauren und isobuttersauren Natriums beim Kaninchen nicht die erheblichen Unterschiede zwischen beiden Säuren hinsichtlich der Azetonkörperbildung, wie sie von Embden bei der Durchblutung der Hundeleber erhalten worden sind. Wir konnten auch ein analoges Verhalten zwischen n-Valeriansäure und Isovaleriansäure, von denen bekanntlich nur die Isovaleriansäure bei Leberdurchblutung und nach Verfütterung sich als starker Azetonkörperbildner erwies, nicht beobachten. Hier liegen vielmehr die zum Koma führenden Dosen dicht bei einander, und die erforderliche Dosis selbst ist, wie bei fast allen hierhergehörigen Fettsäuren, soweit sie bisher geprüft worden sind, eine höhere, als bei der Buttersäure.

1) Embden, Salomon und Schmidt, Hofmeisters Beitr. Bd. 8. S. 129. 1906.
2) Baer und Blum, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 55. S. 89. 1906.
3) Borchardt und Lange, Hofmeisters Beitr. Bd. 9. S. 116. 1907.

XXIX.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider.)

Ueber experimentelles Koma.

III.

CO_2-Gehalt und Alkaleszenz des Blutes.

Von

A. Loewy und **R. Ehrmann.**

In den voraufgehenden Mitteilungen war gezeigt worden, dass das durch buttersaures Natron entstehende Koma nicht als einfache Säurevergiftung, vielmehr als spezifische Buttersäurevergiftung betrachtet werden musste. Zur Stütze dieser Anschauung war es wünschenswert, das Verhalten des Blutes bezüglich seiner CO_2-Menge und seiner Alkaleszenz nach Zufuhr der Natronsalze der Buttersäure und ihr nahestehender anderer organischer Säuren zu untersuchen und festzustellen, ob zwischen der das Koma erzeugenden Wirkung und der Säurewirkung aufs Blut ein Parallelismus besteht.

Wir haben zu diesem Zweck 11 Versuchsreihen angestellt, zum Teil im physiologischen Institut des Herrn Geh.-Rat Zuntz, bei denen wir in 6 Fällen buttersaures Natrium Kaninchen per os einführten, einmal valeriansaures Natrium und dreimal isobuttersaures Natrium. 2 Tiere dienten als Kontrolltiere, zu denen als weiterer Kontrollversuch ein dritter kommt, in dem nach Ablauf des in Genesung übergehenden Komas der CO_2-Gehalt bestimmt wurde.

Von dem buttersauren Natrium gaben wir als sicher Koma erzeugende Dosis 3,3 bis 3,6 g pro Kilo Tier. Demgegenüber wurden vom isobuttersauren Natrium weit höhere Dosen 5—6,1 g per Kilo eingeführt. Die Untersuchung des Blutes wurde bei den Buttersäuretieren während des Komas vorgenommen; bei der Vergiftung mit isobuttersaurem Natrium wurde das Blut nach dem entsprechenden Zeitraum entnommen.

Die CO_2-Menge des Blutes wurde nach der Haldaneschen Methode bestimmt, unter Benutzung des Apparates, den Zuntz und Plesch[1]) angegeben haben. Die Blutalkaleszenz wurde titrimetrisch nach A. Loewy[2]) ermittelt.

1) Zuntz und Plesch, Biochemische Zeitschr. 11. 1908.
2) A. Loewy, Pflügers Arch. Bd. 58. 1894.



Die Ergebnisse finden sich auf der folgenden Tabelle:

Versuch Nr.	Zufuhr von	Kohlensäuregehalt des Blutes	Bemerkungen
1	—	35,79	Normaltier.
2	—	34,26	Normaltier.
3	Buttersaures Natrium 3 g per Kilo	37,33	Tier schwach. Kein Koma.
4a	Buttersaures Natrium 3,3 g per Kilo	32,15	Schwaches Koma.
4b	Dasselbe Tier	39,89	Nach Aufhören der komatösen Erscheinungen.
5	Buttersaures Natrium 3,4 g per Kilo	23,02	Starkes, stundenlang anhaltendes Koma.
6	Buttersaures Natrium 3,6 g per Kilo	17,12	Schweres, langdauerndes Koma.
7	Buttersaures Natrium 3,6 g per Kilo	29,04	Koma (Alkaleszenz = 172,8 NaHO).
8	Valeriansaures Natrium	22,12	Kein Koma.
9	Isobuttersaures Natrium 5 g per Kilo	22,15	Kein Koma, fast normal kräftig.
10	Isobuttersaures Natrium 5 g per Kilo	34,87	Tier normal.
11	Isobuttersaures Natrium 6,1 g per Kilo	18,84	Kein Koma.

Unsere Versuche ergaben zunächst, dass die normalen CO_2-Werte auf dem bekannten Niveau liegen. Sie bewegen sich zwischen 34,26 und 39,84 Vol. pCt. Zufuhr von buttersaurem Natrium in einer Dosis, die noch kein Koma machte (Versuch 3), führte zu keiner Abnahme des CO_2-Gehaltes, ebenso wurde (Versuch 4b) der CO_2-Gehalt nach überstandenem Koma wieder normal. Wo dagegen Koma zustande kam, finden wir die CO_2-Menge mehr oder weniger erheblich herabgesetzt. Sie beträgt zwischen 29,0 und 17,1 pCt.

Vergleichen wir mit diesen Werten diejenigen, die nach Einfuhr von isobuttersaurem Natrium sich ergeben haben, so zeigt sich, dass diese Werte innerhalb der gleichen Grenzen schwanken. Abgesehen von einem Fall (Versuch 10), in dem die CO_2-Menge kaum gegen die Norm herabgesetzt war, liegt sie zwischen 22 und 18,8 Volumenprozent. Trotzdem also die Säurewirkung in diesen Fällen, gemessen an der CO_2-Verminderung des Blutes, gleich erheblich war wie bei Zufuhr von buttersaurem Natrium, ist durchaus kein Koma zustande gekommen. Die Tiere waren höchstens etwas schwächer als normal, sodass sie dem Aufbinden weniger Widerstand entgegensetzten.

Dieses Verhalten des Blutes bei beiden Vergiftungen beweist, dass die verminderte Alkaleszenz des Blutes nicht die Ursache des Komas sein kann. Gegen den ursächlichen Zusammenhang spricht auch die Tatsache, dass bei Vergiftung mit Mineralsäuren das „Koma" erst eintritt, wenn der CO_2-Gehalt des Blutes weit stärker herabgesetzt ist, sodass sich nur noch wenige Prozent CO_2 im Blute befinden. Der Unter-



schied zwischen dem Wesen der Mineralsäurevergiftung und der durch Buttersäure ergibt sich auch daraus, dass die Körpertemperatur bei Vergiftung mit den ersteren enorm gesunken ist, während hier nur ein Abfall um wenige Grade beobachtet wird. Zudem befinden sich die mit Mineralsäuren vergifteten Tiere mit Ausbruch des Komas sub finem vitae und gehen zu Grunde, während die buttersäurevergifteten sich sogar aus tiefem Koma wieder erholen können.

Was die Alkaleszenzbestimmungen betrifft, so ergab sich, dass nur in zwei Fällen eine mässige Abnahme herbeigeführt worden war, in einem anderen war trotz bestehenden Komas der Alkaleszenzwert normal. Es besteht also auch hier dieselbe Inkongruenz zwischen dem durch CO_2-Bestimmung und dem durch Titrierung gemessenen Alkaleszenzgrad, wie sie am Normalblut F. Kraus, C. Lehmann und A. Loewy gesehen und am salzsäurevergifteten Tier schon Walter und Hans Meyer aufgefallen war und von Loewy und Münzer zahlenmässig festgestellt worden ist.



XXX.

Aus der III. medizinischen Klinik der Kgl. Ungarischen Universität zu Budapest (Direktor: Prof. Baron A. von Korányi) und aus der IV. gynäkologischen Abteilung des hauptstädtischen St. Rochus-Spitals (Oberarzt: Professor Stephan von Tóth).

Serumdiagnose der Schwangerschaft.

Von

Eugen Rosenthal.

In einer jüngst erschienenen Arbeit hatte ich Gelegenheit über die Resultate meiner Untersuchungen zu berichten, welche ich über die Natur, das Wesen und die Art der antiproteolytischen Serumwirkung angestellt habe [1]). Die Ergebnisse dieser Studien liessen einen dahingehenden Schluss zu, dass, wenn die antiproteolytische Wirkung des Serums tatsächlich in der Weise zustande kommt, wie ich es eben festgestellt habe, so muss dem Serum schwangerer Frauen auch eine erhöhte antiproteolytische Wirkung eigen sein. Von derselben konnte ich mich bereits nach den ersten Versuchen überzeugen, wodurch meine an obiger Stelle erwähnten Versuche eine weitere Stütze erhielten. Der Frage bin ich auch in der Literatur nachgegangen und fand, dass zur Zeit als die Untersuchungen der antiproteolytischen Eigenschaft des Blutes im Vordergrund des Interesses standen, besonders nach den Mitteilungen von Brieger und Trebing [2]), Bergmann und Meyer [3]), Herzfeld [4]), auch das Blut schwangerer Frauen auf die antiproteolytische Wirkung geprüft wurde. Graefenberg [5]), Thaler [6]), A. v. d. Heide und Krösing [7]) konnten

1) E. Rosenthal, Untersuchungen über die antiproteolytische Wirkung des Blutserums. Folia serologica. Bd. VI. H. 3. 1910.

2) Brieger und Trebing, Ueber die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 22 und Weitere Untersuchungen. Ibidem. 1908. Nr. 29.

3) Bergmann und Meyer, Ueber die klinische Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 37.

4) Herzfeld, Beitrag zur Briegerschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 49.

5) E. Graefenberg, Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft als Reaktion auf tryptische Einflüsse der Eioberfläche. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 14.

6) Thaler, Ueber die Verwertbarkeit von Antitrypsinbestimmungen bei puerperalen Erkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 24.

7) A. v. d. Heide und Krösing, Ueber den Wert der Antitrypsinbestimmung in der Gynäkologie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. LXVII. H. 1.



auch eine Steigerung der antiproteolytischen Wirkung des Serums bei Schwangeren nachweisen, zu einer speziellen Methode aber, welche zur Diagnose der Schwangerschaft dienen kann, wurde sie nicht ausgearbeitet, da die betreffenden Autoren die Frage der Diagnose in einigen Zeilen erledigen. Im Verlaufe meiner Ausführungen soll nun gezeigt werden, dass wir durch Bestimmung des sogenannten „antitryptischen Titers" imstande sind, bei sonst gesunden Individuen den Bestand der Gravidität vom nichtgraviden Zustand mit grösster Wahrscheinlichkeit, oder gar mit voller Sicherheit zu trennen, und es kann eine Gravidität sehr häufig von anderen, pathologischen Zuständen differenziert werden.

I.

Bekanntlich besitzt auch ein jedes normale Serum eine gewisse Hemmungskraft, welche darin besteht, dass ein Zusatz von Blutserum die verdauende Wirkung eines proteolytischen Enzyms hemmt: in einem System, bestehend aus einem Eiweisskörper und einem proteolytischen Enzym, dessen Menge zur vollständigen Lösung dieser Eiweissmenge hinreicht, wird die Wirkung des Enzyms nach Hinzufügung von Blutserum gehemmt, und auf diese Weise bleibt unverdautes Eiweiss zurück. Unter gewissen pathologischen Bedingungen ist diese bereits physiologische Hemmungskraft gesteigert, namentlich bei Nephritis, Basedowscher Krankheit und bei Krebs.

Es wurde speziell bei Karzinom angenommen, dass eine Antifermentbildung seitens des Organismus gegenüber dem proteolytischen Ferment des Krebsgewebes vorliegt, welche Annahme Bergmann und Bamberg[1]) auch erperimentell zu stützen glaubten, indem sie bei mit Trypsin gefütterten oder mit Trypsin injizierten Hunden ein Ansteigen der antiproteolytischen Wirkung des Serums beobachteten. Diese und andere in dieser Richtung angestellten Versuche waren indessen nicht geeignet die Frage zu entscheiden, und wenn wir dieselben dennoch als beweisend betrachten wollten, wäre hierdurch die antiproteolytische Serumwirkung nur in einem einzigen Fall, d. i. bei Karzinom erklärt. Bei Basedowscher Krankheit und Nephritis ist ein ähnliches trypsinartiges Antigen überhaupt nicht zu finden, und auf diese Weise ist einer derartigen Begründung der antiproteolytischen Serumwirkung von vornherein der Boden entzogen. In Bezug auf die antiproteolytische Wirkung des Serums bei Basedowscher Krankheit hatte K. Meyer[2]) Versuche ausgeführt, indem er bei Kaninchen nach Schilddrüsendarreichung ein Ansteigen des antitryptischen Titers beobachtete[3]), indessen konnte Meyer aus diesen seinen Versuchen überhaupt keinen weiteren Schluss ziehen; ebenso scheiterte jeder Erklärungsversuch bei Nephritis.

Die Resultate meiner oben erwähnten Versuche versetzten mich indessen in die Lage, das Wesen der antiproteolytischen Serumwirkung auf allgemein gültige chemische Gesetze zurückzuführen, und hierdurch diese bisher unerklärte Eigenschaft des Blutserums in jedem Falle, wo sie physiologisch oder pathologisch erhöht vorhanden ist, einfach und leicht erklären zu können. Die Ursache der antiproteolytischen Wirkung

1) Bergmann und Bamberg, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30.

2) K. Meyer, Ueber die antiproteolytische Wirkung des Blutserums und ihre Beziehungen zum Eiweissstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 23.

3) Diese Angabe von Meyer wurde von Gustav Bayer nachgeprüft und richtig gefunden: auch Bayer konnte nach Schilddrüsendarreichung ein Ansteigen des antitryptischen Titers beobachten. Vgl. G. Bayer, Ueber den Einfluss einiger Drüsen mit innerer Sekretion auf die Autolyse. Sitzungsbericht der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. Bd. CXVIII. Abt. III. S. 200. Mai 1909.



des Serums liegt im Sinne meiner Untersuchungen in der Reversibilität der Enzymreaktionen, denn durch dieselbe wird in jedem System von proteolytischem Ferment und Eiweiss die Wirkung des ersteren gehemmt, wenn die Reaktionsprodukte nicht entfernt werden, oder die Konzentration derselben auf irgendeine Weise erhöht wird. Die Konzentrationssteigerung dieser hemmenden Reaktionsprodukte kann natürlich in zweifacher Weise erfolgen: entweder werden dem obenerwähnten proteolytischen System (Trypsin und Eiweiss) chemisch isolierte Eiweissspaltungsprodukte zugefügt [Bayliss[1])] oder beliebige physiologische Lösungen, welche diese Reaktionsprodukte enthalten. Als solche sind bereits unter physiologischen Bedingungen das Blutserum und der Harn zu bezeichnen, daher ihre antiproteolytische Wirkung. Die Ursache der antiproteolytischen Wirkung des Serums liegt also in einer Erhöhung der Konzentration der Eiweissabbauprodukte, welche im Sinne der Reversibilität der Enzymreaktionen den Fortgang einer Proteolyse zu hemmen imstande ist. Jeder Faktor, welcher einen erhöhten Eiweisszerfall, einen erhöhten N-Umsatz und hierdurch diese Konzentrationserhöhung der Eiweissspaltungsprodukte hervorrufen kann, bewirkt gleichzeitig die Erhöhung der antiproteolytischen Wirkung des Serums. In dieser Weise gibt sich die Erklärung der erhöhten antiproteolytischen Serumwirkung bei Nephritis, Basedowscher Krankheit und Karzinom, ebenso von selbst, als die der normalen Hemmung unter physiologischen Zuständen, denn es ist seit den Untersuchungen von Neuberg und Strauss[2]) bekannt, dass im Blute nephrektomierter Kaninchen die Menge der Eiweissabbauprodukte erhöht ist, ferner, dass bei Hyperfunktion der Thyreoidea ein erhöhter Eiweisszerfall stattfindet und schliesslich, dass ein erhöhter Eiweisszerfall bei Karzinom besteht, dessen Produkte (namentlich Albumose und Oxyproteinsäuren) im Serum und Urin von Krebskranken nachgewiesen werden konnten.

Ebenso erklärt sich nun die antiproteolytische Serumwirkung bei der Schwangerschaft. Von vornherein scheint es plausibel, die Schwangerschaft als einen Zustand zu betrachten, welcher mit einem erhöhten Eiweisszerfall einhergeht. Diese wahrscheinliche Annahme haben die Untersuchungen von Falk und Hesky[3]) zur Gewissheit erhoben, indem sie die Produkte dieses erhöhten Eiweisszerfalles im Harn Gravider direkt nachweisen konnten. Früher einmal war die Ansicht verbreitet, dass während der Schwangerschaft der Eiweissumsatz mangelhaft sei. Dieser Ansicht sind zuerst Valdagni[4]) und Zacherjewsky[5]) auf Grund von Harnstoffbestimmungen entgegen getreten; nachher konnte Leersum[6]) eine wesentliche Vermehrung der Aminosäuren im Harn Gravider nachweisen, Salomon und Saxl[7]) fanden bei Karzinom und Gravidität eine Vermehrung der Oxyproteinsäuregruppe. Falk und Hesky konnten nunmehr feststellen, dass während der Schwangerschaft eine Vermehrung des H_3N, NH_2 und peptidartig verkettetem N gegenüber dem nicht graviden Zustand vorhanden ist. Die Erhöhung des Amino- und Peptid-N ist oft beträchtlich, und steigt oft bis auf das Doppelte und Dreifache der Norm. Um durch den Harn ausgeschieden zu werden, müssen natürlich alle diese Stoffe, welche nichts anderes als Reaktionsprodukte des Eiweissabbaues sind, auch im Serum vorhanden gewesen sein, wenn sie aber vorhanden sind, müssen sie — wenn meine vorerwähnten Versuchsergebnisse

1) Bayliss, The kinetics of tryptic action. Arch. des sciences Biol. T. XI. Supplement. p. 261.

2) Neuberg und Strauss, Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 258.

3) Falk und Hesky, Ueber Ammoniak-, Aminosäuren- und Peptid-Stickstoff im Harn Gravider. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. S. 261.

4) Valdagni, Malys Jahresbericht der Tierchemie. 1902. Bd. 32. S. 74.

5) Zacherchewsky, Zeitschr. f. Biol. 1893. Bd. 30. S. 368.

6) Leersum, Biochemische Zeitschr. 1908. Bd. 11.

7) Salomon und Saxl, Beiträge zur Karzinomforschung. 1910. Bd. 2.

richtig sind — auch eine Hemmung gegenüber einer Proteolyse entfalten; und dies ist in der Tat erwiesen, denn, wie wir weiter unten sehen werden, hemmt das Blutserum Schwangerer zwei- bis dreimal so stark als normales Serum.

Der Vollständigkeit halber will ich die diesbezüglichen Ansichten von Graefenberg (l. c.) nicht unerwähnt lassen, obzwar sie gegenüber meiner obigen Erklärung als ganz unwahrscheinlich und veraltet zu betrachten sind. Graefenberg konnte nämlich beobachten, dass Chorionzotten aus den ersten drei Monaten der Schwangerschaft Eiweiss verdauen, und dass dieselben vom 4.—5. Monat an kein Eiweiss zu lösen mehr imstande sind.

Seiner Ansicht nach frisst sich die Eianlage mit Hilfe seines tryptischen Enzyms in das mütterliche Gewebe. Es muss aus diesem Grunde das Choriontrypsin anfangs am kräftigsten sein und kann langsam in seiner Intensität zunehmen. Mit Beendigung der Plazentation hat das eiweisslösende Enzym seine Funktion erfüllt und ist deshalb vom 5. Embryonalmonat verschwunden. Die innigen Wechselbeziehungen zwischen Mutter und Kind lassen einen Uebergang des Choriontrypsins von der Eianlage in den mütterlichen Organismus begreiflich erscheinen. Jeder Angriff wird jedoch pariert durch Bildung von Antikörpern; die lokalen Abwehrmassregeln im Uterus werden unterstützt durch eine Anreicherung von Antitrypsin im mütterlichen Blute. In dieser Vermehrung des Antitrypsins erblickt Graefenberg eine Reaktion des mütterlichen Organismus gegen das in den jungen Chorionzotten gebildete tryptische Enzym. Bezüglich dieser Ansicht Graefenbergs will ich vor allem bemerken, dass nachdem die antiproteolytische Wirkung des Serums nie durch einen Antikörper (d. i. Antitrypsin) hervorgerufen wird, auch in diesem Falle eine derartige Erklärung von vornherein auszuschliessen ist. Angenommen aber, dass die Hypothese Graefenbergs im Prinzip richtig wäre, könnten wir dieselbe mit den Tatsachen überhaupt nicht in Einklang bringen: denn wäre die antiproteolytische Wirkung des Serums bei Schwangeren tatsächlich durch einen Antikörper des Choriontrypsins verursacht, so müsste die Hemmung im Beginn der Schwangerschaft am stärksten und in der zweiten Hälfte verschwunden oder wenigstens geschwächt sein. Gerade das Entgegengesetzte hiervon können wir aber beobachten, denn in der zweiten Hälfte der Gravidität ist die antiproteolytische Wirkung des Serums nie schwächer, im Gegenteil, häufig erhöht. Diese Annahme kann also nicht bestehen, sie kann als überholt betrachtet werden, und ist durchaus nicht geeignet, die antiproteolytische Serumwirkung in der Schwangerschaft zu erklären.

II.

Wie wir weiter unten sehen werden, sind wir durch Bestimmung der antiproteolytischen Wirkung des Serums im Stande, bei einem sonst gesunden Individuum den Bestand oder Nichtbestand einer Gravidität zu bestimmen, weshalb es mir an dieser Stelle wünschenswert erscheint, die betreffende Technik in der Kürze zu besprechen.

Zur Bestimmung der Stärke der antiproteolytischen Serumwirkung wurden mehrere Methoden empfohlen.

Die erste war wohl die Methode von Marcus[1]), welche darin besteht, dass, wenn man Mischungen von Trypsin und Serum auf eine Löfflersche Platte bringt, letztere für 24 Stunden in einen Brutschrank von 51° lässt und betrachtet, bei welchem Mischungsverhältnis von Serum und Trypsin das letztere die hemmende Wirkung des Serums übertrifft, was durch Bildung einer Delle zum Ausdruck kommt. Die Mischung von Trypsin und Serum geschieht in der Weise, dass man mit einem Tropfen oder mit einer Oese Serum 1—10 oder noch mehr Tropfen bezw. Oesen 1 proz.

1) Marcus, Beitrag zur Antifermentwirkung des menschlichen Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 14. — Verbessertes Verfahren zur Bestimmung der antitryptischen Kraft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 4.



Trypsinlösung vermischt. Aus diesen Mischungen werden einzelne Tropfen oder Oesen auf die Löffler'sche Platte gebracht, in den Thermostaten gestellt, und schliesslich betrachtet, bei welcher Mischung eine Delle entstand. Das normale Serum konnte die Wirkung des Trypsins im Verhältnis von 1:3 hemmen. — Der Nachteil dieser Methode ist, dass sie in der ziemlich ungenauen Mischungsmethode (durch Tropfen oder Oesen) eine bedeutende Fehlerquelle besitzt und daher ein genaues Arbeiten sehr erschwert ist. Ueberdies steht nich ütberall ein auf 51° eingestellter Brutofen zur Verfügung, ohne welchen die Bestimmung auf obige Weise nicht ausführbar ist.

In allerjüngster Zeit wurde eine neue Methode von Mintz[1]) beschrieben, deren Vorteil anderen Methoden gegenüber darin bestehen soll, dass als Index kein fremdes Eiweiss, sondern Eiweisssubstanzen des untersuchten Serums dienen. Es ist mir leider ganz unklar, warum Mintz dies als einen Vorteil betrachtet, denn es liegt im Wesen der Hemmung, dass dieselbe jedem Eiweisskörper und jedem proteolytischen Enzym gegenüber entfaltet wird. Die Methode besteht darin, dass in einem Kapillarröhrchen gleiche Mengen von Serum und von Trypsin (von 0,3—2,0 pCt.) auf einander wirken. Die Röhre wird in einem Thermostaten von 37—38° für die Dauer von 24 Stunden aufbewahrt, dann an beiden Enden verlötet und schliesslich in kochendes Wasser versenkt. Nachher werden beide Enden der Kapillare abgeschnitten und der Inhalt der Röhre auf ein Filtrierpapier hinausgeblasen. Je nachdem bei einer gewissen Trypsinkonzentration geronnenes Eiweiss vorhanden ist oder nicht, ist die Reaktion positiv oder negativ. Abgesehen davon, dass uns diese Methode überhaupt keine Vorteile bietet, sind ihr vor allem alle die Nachteile eigen, welche sich von keiner Methode trennen lassen, die mit so geringen Mengen arbeiten, ferner dass die Endreaktion äusserst undeutlich und unscharf ist.

Wohl als die brauchbarste und genaueste Methode ist die Fuldsche[2]) Kaseinmethode zu bezeichnen. Dieselbe hat neben der ziemlichen Genauigkeit und Schärfe den grossen Vorteil, dass, wenn die dazugehörigen Lösungen vorbereitet sind, die Reaktion in 30 Minuten entschieden ist, wogegen bei den beiden vorhin beschriebenen Methoden hierzu 24 Stunden nötig sind. Zur Ausführung der Reaktion benötigen wir

1. eine 0,1 proz. Trypsinlösung, welche man in der Weise anfertigt, dass man 0,1 g Trypsin sicc.[3]) (Dr. Grübler) in 10—20 ccm physiologischer Kochsalzlösung löst, dann 0,1 ccm $^{1}/_{1}$ normale Sodalösung hinzufügt und schliesslich das ganze bis 100 ergänzt.

2. Bei der Bereitung der Kaseinlösung geht man in der Weise vor, dass man 0,2 g Kasein[3]) in 20,0 ccm $^{1}/_{10}$ normaler Natronlauge unter leichtem Erwärmen löst, und dann mit n/10 Salzsäure gegen Lackmus neutralisiert und schliesslich mit physiologischer Kochsalzlösung ebenfalls auf 100 ccm ergänzt. Die Bereitung dieser Lösungen soll nicht etwa in Messzylindern erfolgen, sondern in Flaschen mit genau 100 ccm Inhalt (die Marke „100" am Halse der Flasche bezeichnet). Da diese Lösungen nicht haltbar sind, ist es empfehlenswert, dieselben bei Vornahme einer Antitrypsinbestimmung jedesmal frisch zu bereiten. Im Notfalle können die Lösungen bis zum anderen Tag im Eisschrank aufbewahrt werden, müssen aber vor Gebrauch von neuem titriert werden.

3. Alkoholische Essigsäurelösung, welche aus 5,0 ccm Acid. acet. glac., 45,0 ccm Alkohol abs. und 50,0 ccm Aqua dest. besteht. — Sind nun alle diese Lösungen vorbereitet, wird in eine Reihe kleiner Reagenzgläser (von ca. 5—6 ccm Inhalt) je 2,0 ccm der Kaseinlösung gefüllt, nachher 0,5 ccm eines mit Kochsalzlösung

1) S. Mintz, Ueber eine neue Methode zur Bestimmung des Antitrypsingehaltes des Blutes. Folia Serologica. Bd. VI. Heft 3.

2) Fuld, Berl. klin. Wochenschr. 1908. S. 1417.

3) Diese Trypsin- und Kaseinmengen sollen auf der analytischen Waage abgewogen werden.



verdünnten Serums (0,1 ccm Serum + 4,9 ccm phys. Kochsalzlösung) und schliesslich 0,1—1,2 ccm Trypsin in steigender Dosis. Endlich werden die Lösungen auf das gleiche Volumen gebracht, sorgfältig durchschüttelt, und das ganze System wird für die Dauer von genau 30 Minuten in den Thermostaten gebracht. Die Reagensgläschen sind also der Reihe nach mit folgenden Lösungen beschickt:

1.	Reag.-Gl.:	2 ccm Kaseinlös.	+ 0,1 ccm Tryps.	+ 0,5 ccm verd. Serum	+ 1,1 NaCl
2.	„	2 „ „	+ 0,2 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 1,0 „
3.	„	2 „ „	+ 0,3 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,9 „
4.	„	2 „ „	+ 0,4 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,8 „
5.	„	2 „ „	+ 0,5 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,7 „
6.	„	2 „ „	+ 0,6 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,6 „
7.	„	2 „ „	+ 0,7 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,5 „
8.	„	2 „ „	+ 0,8 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,4 „
9.	„	2 „ „	+ 0,9 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,3 „
10.	„	2 „ „	+ 1,0 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,2 „
11.	„	2 „ „	+ 1,1 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,1 „
12.	„	2 „ „	+ 1,2 „ „	+ 0,5 „ „ „	+ 0,0 „

Es ist zweckmässig, die entsprechenden Trypsinmengen in die Reagenzgläschen zu allerletzt zuzufügen, um hierdurch ein vorzeitiges Angreifen des Kaseins zu verhindern.

Nach Verlauf von 30 Minuten werden die Gläschen aus dem Brutschrank herausgenommen und jedem 2—3 Tropfen der alkoholischen Essigsäurelösung hinzugefügt; entsteht eine Trübung, so ist dies ein Zeichen, dass im betreffenden Glas noch unverdautes Kasein vorhanden ist, denn nur unverdautes Eiweiss wird durch Essigsäure gefällt, die Abbauprodukte geben keine Trübung. Bleibt also ein bestimmtes Reagenzgläschen nach Zusatz von Essigsäure klar, so beweist dies, dass die betreffende Trypsindosis das Kasein vollständig löste. Bei Bestimmung des Endpunktes der Reaktion ist stets jene minimale Trypsindosis zu suchen, welche eine komplette Lösung herbeizuführen imstande war. — Bevor wir aber diese Hauptreaktion — unter Zusatz des fraglichen Patientenserums ausführen — muss natürlich stets eine Titrierung des Systems stattfinden, was in der Weise geschieht, dass das obige System ohne Zusatz von Serum, sonst genau so wie oben beschrieben, zusammengestellt wird, um das Verhältnis zwischen der Kasein- und Trypsinlösung festzustellen. Dies ist aus verschiedenen Ursachen nötig: erstens sind zwei Kaseinlösungen selten gleichwertig, denn beim Erwärmen mit der Natronlauge tritt selten derselbe Grad von Hydrolyse ein (was übrigens aus den verschiedenen Mengen der zur Neutralisierung nötigen Salzsäurelösung leicht erkannt werden kann), zweitens sind auch die Trypsinlösungen verschieden. Speziell für unsere Zwecke empfiehlt es sich stets 4 Versuchsreihen anzustellen:

1. Titrierung des Systems ohne Zusatz von Serum.
2. Bestimmung der antitryptischen Wirkung eines normalen, d. i. bestimmt von einem nicht graviden, gesunden Individuum stammenden Serums.
3. Bestimmung der antitryptischen Wirkung des fraglichen Serums.
4. Bestimmung der antitryptischen Wirkung eines Serums, welches von einem bestimmt graviden Individuum stammt.

Die zweite Versuchsreihe muss natürlich stets negativ, die vierte dagegen stets positiv sein; Reihe 3 wird, je nachdem die Reaktion positiv oder negativ ist, wie 2 oder 4 ausfallen. Reihe 1 dient als Massstab zur Bewertung der Reaktion, man könnte sagen, sie wäre der Nullpunkt des Versuches. Ist nämlich die komplett lösende Dosis hoch, so kann nur eine beträchtliche Hemmung als positiv betrachtet werden, liegt sie dagegen tief, so muss auch eine weniger starke Hemmung als positiv angesprochen werden. In der Regel beträgt die lösende Dosis 0,4 ccm Trypsin. In diesem

Falle ist 0,5 und 0,6 normal, 0,7 und 0,8 erhöht, 0,9 und 1,0 positiv, 1,1 und 1,2 stark positiv. Ist also in dem Reagenzgläschen, welches 0,8 ccm Trypsin enthält, noch eine starke Trübung vorhanden (oder aber in 0,8 und 0,9 eine weniger starke), so ist der Ausfall der Reaktion als positiv zu betrachten. Bleibt dagegen Gläschen 0,8 nach Zusatz der Essigsäurelösung klar, so ist die Reaktion negativ. Ebenso wichtig ist der Vergleich der 2. und 3. Versuchsreihe: ist die Hemmung des fraglichen Serums dem normalen Serum gegenüber um 0,2--0,3 ccm Trypsin erhöht, so ist die Reaktion als positiv anzusehen.

Wie wir sehen, ist die absolute Menge von Trypsin, dessen Wirkung durch die Eiweissabbauprodukte des Serums gehemmt wird, für den positiven oder negativen Ausfall der Reaktion nicht allein massgebend, sondern nur im Verein mit den Vorversuchen, durch welche die komplett lösende Dosis des Trypsins und die Hemmungskraft des normalen Serums festgestellt werden muss. Für den ersten Blick erscheint diese Kaseinmethode vielleicht etwas umständlich, aber gerade nur für den ersten Moment, denn wer einige Male mit ihr gearbeitet hat, wird sie ziemlich einfach, klar und verlässlich finden; die Hauptsache ist dabei ein möglichst genaues Arbeiten, denn nur in diesem Falle können die Resultate richtig beurteilt werden.

III.

Wie es aus den oben erwähnten Versuchsergebnissen hervorgeht, stellt ein positiver Ausfall einer sogen. Antitrypsinreaktion im Wesen nichts anderes vor, als einen Index für einen erhöhten Eiweissumsatz. Da ein solcher auch während der Schwangerschaft vorhanden ist, kann unter gewissen Umständen aus einer positiven oder negativen Antitrypsinreaktion auf einen normalen oder erhöhten Eiweissstoffwechsel, und schliesslich auf einen Bestand oder Nichtbestand einer Schwangerschaft geschlossen werden. Es liegt also in der Natur der Reaktion, dass sie kein spezifisches Zeichen der Gravidität vorstellt, sondern nur durch jene Veränderungen des Eiweissstoffwechsels entsteht, welche auch als Begleiterscheinungen der Schwangerschaft stets vorhanden sind. Wie ich bereits erwähnte, ist bei Nephritis, Basedowscher Krankheit und Karzinom auch eine stärkere Hemmung des Serums vorhanden, woraus folgt, dass, wenn die Frage der Schwangerschaft bei Individuen in Betracht kommt, die an Nephritis, Basedowscher Krankheit oder Krebs leiden, dieselbe auf Grund der Antitrypsinreaktion nicht entschieden werden kann. Im Falle einer positiven Reaktion muss daher Nephritis stets durch die Untersuchung des Urins, Basedowsche Krankheit und Krebs durch Betrachtung und Heranziehen der für diese Krankheitsbilder charakteristischen Symptome ausgeschlossen werden, was wohl in den allermeisten Fällen unschwer geschehen kann.

Die Zahl der von mir untersuchten Fälle beläuft sich auf 120; ungefähr 50 Fälle beziehen sich auf Schwangere, die andere auf Aborte, auf Kreissende, auf Frauen im Kindbett und schliesslich auf Patientinnen, die an verschiedenen Frauenkrankheiten litten. Die diesbezüglichen Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt und zwar wollen wir zuerst die in Tabelle I zusammengefassten Resultate zum Gegenstand einer Besprechung machen, welche sich auf Schwangere beziehen.



Wie aus der nachstehenden Zusammenstellung hervorgeht, untersuchte ich ungefähr 50 Schwangere, die sich, die Monate der Schwangerschaft betreffend, folgendermassen verteilen:

I.	Schwangerschaftsmonat	1	Fall
II.	„	11	Fälle
III.	„	3	„
IV.	„	1	Fall
V.	„	3	Fälle
VI.	„	5	„
VII.	„	8	„
VIII.	„	7	„
IX.	„	10	„

Der leichteren Uebersicht halber sind die Zahlen in allen folgenden Tabellen in der Weise umgerechnet, dass sich die Resultate stets auf eine komplett lösende Dosis (d. i. Kasein + Trypsin ohne Zusatz von Serum) von 0,4 ccm Trypsin beziehen.

Tabelle I.

Datum	Nr.	Name	Alter	Albumen	Monat der Schwangerschaft	Antitryptischer Titer
28. 12.	103	M. J.	20	—	I.	1,0
21. 12.	26	H. T.	29	—	II.	0,9—1,0
2. 1.	41	H. A.	20	—	II.	0,9
2. 1.	42	V. J.	24	—	II.	0,9
7. 1.	45	R. E.	26	—	II.	0,9—1,0
11. 1.	65	Sch. J.	25	—	II.	1,0
13. 1.	72	T. S.	19	—	II.	1,0
19. 1.	90	H. A.	29	—	II.	1,0
26. 1.	94	K. M.	19	—	II.	1,0
28. 1.	98	Sz. R.	22	—	II.	1,0
25. 11.	100	T. M.	20	—	II.	0,9
7. 1.	104	P. E.	35	—	II.	0,9
8. 1.	46	L. A.	27	—	III.	0,9
11. 1.	63	K. J.	23	—	III.	0,9
11. 1.	64	N. K.	24	—	III.	0,9
13. 4.	73	R. P.	38	—	IV.	1,0
2. 1.	38	Z. A.	24	—	V.	1,1
11. 1.	68	D. F.	33	—	V.	1,1
11. 1.	69	M. V.	20	—	V.	0,8—0,9
16. 12.	11	O. M.	18	—	VI.	1,1
22. 12.	33	B. E.	22	—	VI.	1,0
15. 1.	75	T. Gy.	34	—	VI.	1,0
17. 1.	81	E. K.	26	—	VI.	1,0
17. 1.	82	K. M.	24	+	VI.	1,1
15. 12.	4	K. V.	20	—	VII.	1,0
16. 12.	10	W. E.	26	—	VII.	0,9—1,0
17. 12.	17	A. J.	22	—	VII.	0,9
22. 12.	32	F. J.	24	—	VII.	0,9
13. 1.	71	J. K.	25	—	VII.	0,9
17. 1.	76	B. E.	22	—	VII.	1,0
17. 1.	78	O. M.	18	—	VII.	1,1
31. 1.	111	R. P.	27	—	VII.	1,1
16. 12.	8	K. Zs.	18	—	VIII.	0,9
17. 12.	18	K. J.	22	—	VIII.	1,0
2. 1.	39	Sz. E.	24	—	VIII.	0,9—1,0
17. 1.	77	W. E.	26	—	VIII.	1,0



Datum	Nr.	Name	Alter	Albumen	Monat der Schwangerschaft	Antitryptischer Titer
17. 1.	79	A. J.	22	+	VIII.	0,9
17. 1.	80	F. J.	24	—	VIII.	0,9
28. 1.	99	T. S.	—	—	VIII.	1,1
15. 12.	3	E. R.	20	—	IX.	0,9
16. 12.	7	P. M.	21	—	IX.	1,2
16. 12.	9	T. M.	23	—	IX.	1,0
16. 12.	12	T. K.	26	—	IX.	1,1
16. 12.	13	T. M.	18	—	IX.	1,0
17. 12.	14	Sz. V.	25	—	IX.	0,9
17. 12.	15	S. M.	25	—	IX.	0,9
17. 12.	16	B. Sz.	19	+	IX.	1,1
2. 1.	36	K. J.	36	—	IX.	1,0—1,1
2. 1.	37	M. E.	32	—	IX.	0,9

Wie wir also sehen, war in jedem von mir untersuchten Fall in allen Schwangerschaftsmonaten eine dem normalen Serum gegenüber erhöhte Hemmungskraft des Serums vorhanden. Die Stärke der Hemmung scheint in der zweiten Hälfte der Gravidität noch eine weitere Steigerung zu erfahren, da sie in $^1/_3$ der Fälle stark positiv (++) ausfiel. Da ich einerseits in jedem Fall, wo eine Schwangerschaft vorhanden war, eine positive Reaktion erhielt, andererseits aber in allen Fällen, wo keine Gravidität bestand und die Individuen sonst gesund waren, die Reaktion stets negativ ausfiel, erblicke ich in der Bestimmung der Hemmungskraft des Serums eine Methode, durch welche an einem sonst gesunden Individuum der Bestand oder Nichtbestand der Gravidität leicht entschieden werden kann.

Die erhöhte Hemmung des Serums bleibt während der Geburt erhalten (s. Tabelle II), ebenso ist sie in den ersten zwei Wochen des Puerperiums zu beobachten (s. Tabelle III). Am Anfang der 2. Woche beginnt die Stärke der antitryptischen Kraft abzunehmen, um allmählich bis Ende der 2. oder Anfang der 3. Woche den normalen Wert zu erreichen. Bestand Fieber, so fiel der Titer langsamer und erreichte nur dann den normalen Wert, als das Fieber geschwunden war, was im Sinne meiner obigen Ausführungen recht klar und verständlich ist, da doch das Fieber mit einem erhöhten Eiweisszerfall einhergeht und hierdurch eine erhöhte Hemmungskraft des Blutserums hervorrufen muss.

Tabelle II.

Datum	Nr.	Name	Alter	Albumen	Monat der Schwangerschaft	Antitryptischer Titer
10. 1.	48	A. D.	24	—	VIII.	0,9
10. 1.	49	D. M.	19	—	IX.	1,0
11. 1.	66	P. A.	20	+	IX.	1,1
11. 1.	67	B. M.	20	—	IX.	1,0



Tabelle III.

Datum	Nr.	Name	Alter	Albumen	Tage nach der Geburt	Antitryptischer Titer	
15. 12.	1	E. E.	17	—	10	0,6	—
15. 12.	2	S. T.	27	—	9	0,8	Fieber
15. 12.	5	K. St.	21	—	4	0,8	—
15. 12.	6	A. E.	28	—	4	1,1	Fieber
17. 12.	19	O. F.	29	—	8	0,6	—
17. 12.	20	V. J.	25	—	1	1,0	—
17. 12.	21	B. G.	19	—	7	0,7—0,8	—
22. 12.	20a	V. J.	25	—	6	0,8	—
22. 12.	27	Sz. Zs.	19	—	7	0,9	—
22. 12.	31	H. M.	26	—	9	0,7	—
22. 12.	35	T. K.	32	+	9	0,8	—
10. 1.	50	Cs. M.	22	—	7	0,7	—
10. 1.	53	T. R.	20	—	5	0,8	—
10. 1.	54	Sz. V.	25	—	7	0,7	—
10. 1.	55	N. J.	28	—	7	0,7	—
10. 1.	56	A. J.	21	—	8	0,7	—
10. 1.	57	N. M.	24	—	5	0,8	—
10. 1.	58	Sz. Gy.	24	—	4	0,9	—
10. 1.	59	C. T.	22	—	5	1,0	—
19. 12.	101	F. G.	30	+	16	0,5	—
28. 12.	102	B. R.	27	—	30	0,5—0,6	—
13. 1.	71	B. G.	21	—	120	0,5—0,6	—
20. 1.	91	G. R.	28	—	14	0,7	—

Das Stillen hat auf die Stärke der Hemmung gar keinen Einfluss, was besonders in jenen häufigen Fällen wichtig ist, wo die Menstruation während dem Stillen einmal erscheint, um dann eventuell bis zu Ende des Stillens wieder auszubleiben. In solchen Fällen hat also ein negativer oder positiver Ausfall der Reaktion dieselbe Bedeutung als bei einer nicht stillenden, sonst gesunden Frau, da — wie bereits erwähnt — das Stillen den antitryptischen Titer des Serums nicht erhöht. Bei imperfekten Aborten ist die Hemmung natürlich ebenso erhöht, wie bei einer jeden Schwangerschaft, scheint aber bei frühzeitigen perfekten Aborten etwas rascher wieder abzufallen (s. Tabelle IV).

Tabelle IV.

Datum	Nr.	Name	Alter	Albumen	Monat des Abortus	Tage nach dem Abort	Antitryptischer Titer
27. 12.	34	St. J.	33	—	II.	2	0,7
10. 1.	51	M. M.	23	—	II.	2	0,8
10. 1.	52	W. M.	37	—	II.	4	0,7
10. 1.	61	Cs. G.	22	—	IV.	4	0,8
10. 1.	62	Sz. J.	33	+	III.	4	0,7
17. 1.	83	N. G.	22	—	IV.	3	0,8
17. 1.	84	K. G.	38	—	II.	1	0,9
17. 1.	85	R. R.	19	—	III.	3	0,7
26. 1.	95	B. J.	23	—	II.	3	0,8
29. 1.	107	—	—	—	II.	4	0,7—0,8

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen, welche ich bei Frauenkrankheiten angestellt habe, da doch recht oft die Frage ent-



schieden werden muss, ob irgend eine Erkrankung des weiblichen Genitaltraktus, oder eine Gravidität vorliegt. Die diesbezüglichen Untersuchungen, welche in Tabelle V zusammengefasst sind, zeigen, dass eine Anzahl von Frauenkrankheiten, namentlich Retroflexion, Endometritis, beginnende Salpingooophoritis, Myome, zwar mit einer erhöhten Hemmung einhergehen, aber dennoch den bei der Gravidität vorhandenen antitryptischen Titer nicht immer erreichen. In Bezug auf Myome kamen auch A. v. d. Heide und Krösing zum selben Resultat. Auf diese Weise ist es mir in einigen Fällen, wo ein Verdacht auf Extrauteringravidität bestand (s. a. Fälle Nr. 28, 30, 43, 74), gelungen, diesen Zustand auf Grund der Intensitätsdifferenz der antitryptischen Serumwirkung zu unterscheiden, und meine Resultate konnten durch die klinische Beobachtung der betreffenden Fälle aufs Entschiedenste bestätigt werden. Wenn die Differenzialdiagnose einer Gravidität in Betracht kommt, ist für die Diagnose ein negativer Ausfall der Reaktion stets wertvoller, denn während in diesem Falle mit höchster Wahrscheinlichkeit auf einen Nichtbestand einer Schwangerschaft geschlossen werden kann, lässt bei Frauenkrankheiten eine positive Reaktion noch nicht den wahrscheinlichen Schluss zu, dass hier eine Gravidität vorliege. Wenn die Hemmung stark erhöht, d. i. die Reaktion positiv ist, kann die Frage der Gravidität nur durch Heranziehen der übrigen Symptome, ceteris paribus verwertet werden, während eine negative Reaktion auch in diesem Fall aufs Entschiedenste gegen eine bestehende Gravidität spricht. In welcher Weise eine positive Reaktion bei Frauenkrankheiten für die Diagnose verwertet werden kann, ist weiteren Untersuchungen vorbehalten, welche soeben im Gange sind.

Tabelle V.

Datum	Nr.	Name	Alter	Albumen	Bezeichnung der Krankheit	Antitryptischer Titer
21. 12.	22	S. T.	19	—	Retrofl. + Salp.-oophor. chron.	0,7
21. 12.	23	A. A.	24	+	Salp.-oophor. chron.	0,9
21. 12.	24	B. M.	23	—	Tumor adnex. Exsudatum	0,9
21. 12.	25	B. J.	27	—	" " "	0,6—0,7
22. 12.	28	B. J.	19	—	Tumor adnex. Grav. extraut.?	0,6—0,7
22. 12.	29	K. J.	22	—	Pyosalp.	0,8
22. 12.	30	R. M.	24	—	Tumor adnex. Grav. extraut.?	0,7
2. 1.	40	Sch. J.	24	—	Salp.-oophoritis	0,8
2. 1.	43	W. R.	23	—	Zystisch deg. Ovarien. Anaemia Grav. extraut.?	0,7
10. 1.	60	Gy. M.	18	—	Salp.-oophorit. subac.	0,7
13. 1.	74	V. J.	30	—	Tumor adnex. Grav. extrauterina?	0,7
19. 1.	86	Sz. J.	47	—	Cysta Ovarii	0,9
19. 1.	87	H. S.	22	—	Tumor adnex.	0,8
19. 1.	88	G. B.	24	—	" "	0,7
19. 1.	89	M. J.	32	—	Tumor adnex. Fieber: 38,6	1,0
29. 1.	105	M. M.	51	—	Uterus myomatosus	0,7

Ich hatte Gelegenheit, die Brauchbarkeit der Reaktion in einer Anzahl von Fällen zu erproben, und des besonderen Interesses halber sei mir gestattet, einige Fälle eingehender zu besprechen.



Fall 100. 2. Nov. M. T., Stubenmädchen, 19 Jahre alt. Letzte Menstruation am 30. September. Die Hemmung des Serums beträgt am 2. November 0,9. Anfangs November erfolgt ein Abort, welcher im Rochus-Spital beendigt wird.

Fall 103. 28. Dezember. Frau E. M., Beamtensgattin, 19 Jahre alt. Letzte Menstruation am 7. Dez. Hemmung am 23. Dez.: 0,9—1,0. Die Menstruation, welche Patientin als Mädchen stets pünktlich, mit einer Dauer von 3—4 Tagen hatte, bleibt am 5. Jan. aus. Patientin fühlt sich matt, müde, klagt über Unwohlsein, nervöse Kopfschmerzen, erbricht morgens häufig; es stellte sich bei ihr inzwischen auch eine Chorea gravidarum ein.

Fall 14. 7. Jan. Frau E. P., Kaufmannsgattin, 35 Jahre alt. Letzte Menstruation am 17. Nov. Die Antitrypsinbestimmung ergibt am obigen Tag (7. Jan.) 0,9. Weder im Dezember, noch im Januar hat sich die Blutung bei der Frau eingestellt.

Fall 15. 7. Jan. E. R., Köchin, 26 Jahre alt. Letzte Menstruation am 18. Nov. Die Reaktion zeigt sich positiv und beträgt 0,9—1,0. Die Blutungen pflegen bei ihr eine Woche zu dauern, und sind oft stark. Ende Dezember hatte sie eine ganz schwache, nicht einmal einen Tag lang dauernde Blutung, im Januar gar keine mehr.

Fall 47. 9. Jan. Frau B. G., Beamtensgattin, 27 Jahre alt. Letzte Blutung am 11.—14. Nov. Im Dezember blieb die Menstruation aus. Bei der am 9. Jan. vorgenommenen Untersuchung des Serums zeigt sich dasselbe normal (0,6). Am 17. Jan. stellt sich eine regelmässige Menstruation ein.

Fall 72. 13. Jan. S. T., Dienstmädchen, 19 Jahre alt. Bei der Aufnahme in das Spital besteht bei der Patientin eine Blutung. Sie gibt an, dass ihre Menstruation seit einem halben Jahr sehr unregelmässig ist. Sie hatte dieselbe am 28. Juni, blieb im Juli aus, bekam dieselbe wieder am 28. August mit einer 7 tägigen Dauer. Die nächste Blutung trat am 28. Sept. mit einer 2 wöchentlichen Dauer auf, um sich am 28. Okt. mit einer $2\,^1/_2$ wöchentlichen Dauer einzustellen. Seit dem 28. Nov. blutet Patientin fortwährend, und sucht wegen der Blutung das Spital auf. Die bei der Aufnahme ausgeführte Untersuchung des Serums ergab einen Titer von 0,9—1,0. Als ich am anderen Tag die Patientin zu Gesicht bekam, erfuhr ich, dass bei ihr ein Abort eintrat, welcher mit einer Curettage beendigt wurde.

Fall 43. 2. Jan. N. W., 23 Jahre alt. Wurde wegen starker Blutung in das Spital aufgenommen; Pat. ist stark anämisch. Es besteht ein Verdacht auf eine Extrauteringravidität. Der antitryptische Titer beträgt 0,7. — Gelegentlich der bei der Pat. ausgeführten Curettage wird eine hypertrophische Uterusschleimhaut konstatiert und einige Tage später wird Pat. mit der Diagnose zystisch degenerierter kleiner Ovarien vom Spital entlassen.

Fall 28. Dezember. H. B., 19 Jahre alt. Es besteht ein Verdacht auf eine Extrauteringravidität. Die Hemmung des Serums ist unbedeutend erhöht und beträgt 0,6—0,7. Am 2. Jan. fühlt sich Pat. sehr schlecht, wird untersucht und bei dieser Gelegenheit wird das Vorhandensein eines Adnextumors festgestellt.

Fall 30. 22. Dez. M. R., 24 Jahre alt. Hier besteht ebenfalls ein Verdacht auf Extrauteringravidität. Der antitryptische Titer beträgt 0,7. — Die Pat. wurde mit der Diagnose eines Adnextumors vom Spital entlassen.

Indessen soll nicht verschwiegen werden, dass uns die Reaktion in einem Falle scheinbar im Stiche liess. Derselbe bezieht sich auf

Fall 44. Frau A. K., 37 Jahre alt, hatte bereits 3 Geburten. Pat. hatte ihre letzte Menstruation am 26. Sept. Dann stellte sich bei ihr am 19. Nov. eine Blutung ein, welche bis zum Tage der Untersuchung (4. Jan.) fortdauerte.

Die Hemmung des Serums betrug 0,7, Patientin wäre also im Sinne der Reaktion nicht gravid gewesen. Indessen konnte bei dem noch am



selben Tag ausgeführten operativen Eingriff festgestellt werden, dass eine Graviditas extrauterina vorhanden war, indem eine Haematocele retrouterina und eine abgestorbene Frucht vorgefunden wurden. Und dies ist gerade der Umstand, welcher den negativen Ausfall der Reaktion erklärt, denn da doch die Frucht bereits — wahrscheinlich seit dem 19. Nov. — abgestorben war, war seit diesen Zeitpunkt eine entsprechende Erhöhung des Eiweissumsatzes nicht mehr vorhanden, da dieser an das Leben und den Stoffwechsel der Frucht gebunden ist, und ist dieselbe abgestorben, so muss natürlich auch das Plus des Eiweissstoffwechsels schwinden und wieder zur Norm zurückkehren. Dies war im vorliegenden Fall verwirklicht und auf diese Weise musste auch die Reaktion negativ ausfallen.

In einer Anzahl von Fällen (unter welchen sich auch eine zweimonatige Gravidität befand) habe ich die Untersuchung auf Vorschlag des Herrn Prof. von Tóth in der Weise angestellt, dass ich die betreffenden Sera in numerierten Eprouvetten erhielt, ohne die Patienten und den in Rede stehenden Fall gekannt zu haben. — In allen Fällen konnte ich genau feststellen, welches Serum von einem graviden Individuum, und welches von einer nicht graviden Person stammte.

Ueberblicken wir nun die Ergebnisse meiner vorstehenden Untersuchungen, so ergeben sich aus denselben folgende Schlüsse:

1. Durch Bestimmung der Stärke der antiproteolytischen Serumwirkung sind wir imstande, bei sonst gesunden Individuen den graviden Zustand vom nichtgraviden zu unterscheiden. Die Ursache der erhöhten Hemmung des Serums liegt in jenem Plus des Eiweissumsatzes, welcher als eine Begleiterscheinung der Gravidität bei Bestand derselben stets vorhanden ist. Im Laufe meiner Untersuchungen konnte ich keinen Fall von Gravidität (mit lebender Frucht) finden, wo der antitryptische Titer nicht erhöht gewesen wäre, ferner konnte ich keinen Fall finden, wo bei einem nichtgraviden, gesunden Individuum eine Hemmung, wie bei der Schwangerschaft vorhanden gewesen wäre: da die Reaktion bei bestehender Schwangerschaft bereits in den ersten Monaten derselben positiv ist, haben wir in derselben ein Mittel zur Hand, in einem gegebenen Falle die Frage der Gravidität in positiver oder negativer Richtung hin mit ziemlicher Sicherheit, oder wenigstens mit einer grossen Wahrscheinlichkeit zu entscheiden. Ist die Reaktion negativ, so besteht höchstwahrscheinlich keine Schwangerschaft, ist sie positiv, so ist eine solche wahrscheinlich vorhanden, wenn Nephritis, Basedowsche Krankheit und Karzinom mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden können.

2. Da die Reaktion bei stillenden, nicht graviden Frauen negativ ist, kann sie auch in solchen Fällen zur Schwangerschaftsdiagnose verwendet werden. Wie bereits erwähnt, kommen hierbei besonders jene,



durchaus nicht seltenen Fälle in Betracht, wo während des Stillens eine Menstruation wohl eintritt, aber im nächsten und auch eventuell in den folgenden Monaten wieder bis zum Ende des Stillens ausbleibt, und es entschieden werden muss, ob das Stillen oder eine inzwischen eingetretene Gravidität das Ausbleiben der Menstruation verursacht. Die Entscheidung dieser Frage kann in erster Reihe für den durch die Mutter genährten Säugling von Wichtigkeit sein, weshalb die Reaktion auch in solchen Fällen eine Verwendung finden dürfte.

3. Schliesslich kann die Frage der Schwangerschaft auch bei Patientinnen in Betracht kommen, welche an Frauenkrankheiten leiden. In diesen Fällen ist nur eine negative Reaktion von Wert, da sie den Nichtbestand der Gravidität anzeigt, während eine stark positive Reaktion nur in dem Fall neben dem Bestand einer Schwangerschaft zu verwerten ist, wenn die Differenzialdiagnose der Gravidität einer Retroflexion, Endometritis, einem Myom, oder einer beginnenden Salpingooophoritis gegenüber gemacht werden soll, da bei diesen Erkrankungen, wenn sie ohne Schwangerschaft vorhanden sind, der antitryptische Titer meistens nicht stark erhöht ist.

Positiv ist also stets der Ausfall der Antitrypsinreaktion, wenn folgende Zustände vorhanden sind:

1. Karzinom, Basedowsche Krankheit, Nephritis.
2. Fieber.
3. Gewisse Frauenkrankheiten (vergl. auch v. der Heide und Krösing l. c.).
4. Puerperium, 2—3 Wochen nach der Geburt, Aborte bis 1 Woche nach demselben.
5. Gravidität.

Sind 1—4 ausschliessbar, so zeigt eine positive Reaktion den Bestand einer Schwangerschaft an.

Negativ ist dagegen die Reaktion in allen Fällen, in welchen die sub 1—2 erwähnten Zustände nicht bestehen, d. i. das betreffende Blutserum von einem gesunden, nicht graviden Individuum stammt.

Am Schlusse meiner Ausführungen angelangt, ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Stephan von Tóth für das rege Interesse und für die Aufmerksamkeit, welche er meiner Arbeit entgegengebracht hat, auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszudrücken.



XXXI.

Aus der medizinischen Universitäts-Klinik in Kopenhagen.
(Prof. Knud Faber.)

Ueber die Diagnose und Behandlung des nichtperforierten Duodenalgeschwürs.

Von

Privatdozent Dr. **Sk. Kemp** (Kopenhagen).

Wenn das Duodenalgeschwür aus einer relativen Unbeachtetheit in den vergangenen Jahren eine der aktuellsten Unterleibskrankheiten geworden ist, so beruht das namentlich auf Arbeiten englischer und amerikanischer Chirurgen (Mitchell, W. Mayo, A. W. Mayo-Robson, Moynihan, Murphy usw.) die auf Grund imponierender Operationsstatistiken eine Reihe neuer Gesichtspunkte über die Häufigkeit des Duodenalgeschwürs, seine Behandlung und Möglichkeit diagnostischer Erkennung aufgestellt haben. In wie hohem Grade die Anschauungen dieser Chirurgen im Gegensatz zu den nur vor wenigen Jahren üblichen stehen, davon bekommt man einen Eindruck, wenn man den Ausspruch eines so erfahrenen Bauchoperateurs wie Mikulicz[1]) aus dem Jahre 1903: „bisher sind noch keine richtig diagnostizierten Fälle von Ulcus duodeni zur Operation gekommen", mit Moynihans[2]) und Mitchells[3]) nur 6—7 Jahre später aufgestellter Behauptung, dass die präoperative Diagnose des Ulcus duodeni in sozusagen allen Fällen (95—100 pCt.!) möglich ist, vergleicht. Ist diese Behauptung richtig, so wäre die klinische Diagnose des Duodenalgeschwürs also nicht nur ein grosses Stück vorwärts gekommen, in die Grenzen der Möglichkeit gerückt, sondern die Frage wäre sogar definitiv gelöst. Das würde um so erfreulicher sein, als die genannten amerikanischen und englischen Chirurgen wirklich darin Recht haben, dass das Duodenalgeschwür eine recht verbreitete Krankheit ist, jedenfalls an Häufigkeit keineswegs vor dem Magengeschwür so weit zurücksteht, wie man früher annahm.

Um über die absolute Häufigkeit des Duodenalgeschwürs ein Urteil zu bekommen, ist man auf Sektionserfahrungen angewiesen, und es liegen

1) Bergmann, Bruns und Mikulicz, Handb. d. prakt. Chirurgie. Bd. III. Seite 313.

2) Moynihan, The Lancet. 1910. p. 20.

3) Mitchell, Brit. med. Journal. 1909. p. 872.



auch eine Reihe ganz bedeutender Sektionsstatistiken mit Angaben über das Vorkommen von Ulcus duodeni vor. Die grössten von ihnen stammen von Perry und Shaw[1]), die unter 17602 Sektionen 70 Ulcera duodeni fanden (0,4 pCt.) und von Krug[2]), der über 12020 Sektionen mit 53 Ulcera duodeni (0,4 pCt.) verfügt; auch aus Dänemark liegt eine allerdings bedeutend kleinere statistische Angabe vor [Grünfeld[3])], die 4 Ulcera duodeni bei 1150 Patienten aufweist. Wie man sieht, besteht eine ganz erstaunliche Uebereinstimmung zwischen den Angaben dieser Autoren über die absolute Häufigkeit des Duodenalgeschwürs, die sich auf 4 pM. beläuft. Handelt es sich dagegen um die relative Häufigkeit dieser Krankheit verglichen mit der des Magengeschwürs, so bekommt man ganz andere abweichende Aufschlüsse, jedenfalls wenn man sich an die gewöhnlich zitierte Sektionsstatistiken von Andrae, Willich[4]) und Trier[5]) hält, die hier ca. 5000 Sektionen umfassen, unter denen Andrae 92 Ulcera ventriculi und 2 Ulcera duodeni (1 : 46) fand, Willich 222 bzw. 6 (1 : 39) und Trier endlich 261 bzw. 28 (1 : 9,3). Nimmt man das ganze Material zusammen, so ist das Verhältnis 1 : 16, also eine verschwindende Minderzahl von Duodenalgeschwüren.

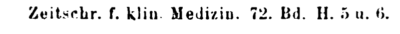
In so scharf wie möglichem Widerstreit hiermit stehen die Zahlenangaben, die man bei den englischen und amerikanischen Chirurgen findet; so hat Murphy[6]) bei seinen Operationen ein Verhältnis von 1 : 3 gefunden, Moynihan[7]) 1 : 4 (52 Ulc. duod. unter 156 Magen- und Duodenalgeschwüren), W. Mayo[8]) 1 : 3,5 (188 unter 635). Diese Statistiken stammen aus den Jahren 1905—1906; aber in einer späteren Arbeit von W. Mayo[9]), die seine Operationen aus den folgenden Jahren umfasst (1906—07), steigt die Häufigkeit des Duodenalgeschwürs in einem solchen Grad, dass sie über die des Magengeschwürs geht (119 Ulc. duod. unter 193 Fällen, d. h. 61 pCt.). Der Unterschied zwischen den Operations- und Sektionsbefunden ist hier so gross, dass er sich unmöglich nur durch zufällige Unterschiede im Material erklären lässt; es müssen Fehler in der Untersuchung selbst oder in ihrer Beurteilung vorliegen. Für ersteres liegt ja der Gedanke nahe, dass einige Ulcera duod. bei den Sektionen übersehen sein konnten, da das Duodenum wohl durchwegs weniger sorgfältig als der Magen durchforscht wird, überdies da die erwähnten Sektionsangaben aus einer Zeit stammen (Willichs 1834, Andral 1839,

1) Cit. nach Guys Hospitals Reports. 1894.
2) Krug, Inaug.-Dissert. Kiel. 1900.
3) Hospitalstidende. 1882. S. 765.
4) Cit. nach: Laspeyres, Das runde Duodenalgeschwür. Zentralbl. f. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. 1902. S. 25.
5) Ugeskr. f. Laeger. 1863.
6) Brit. med. Journal. 1906. p. 1301.
7) The Lancet. 1905. p. 340.
8) Brit. med. Journal. 1906. p 1299.
9) Journ. Americ. Association. Aug. 1908.



Triers 1863), wo die Kenntnis und das Interesse für das unkomplizierte, nicht perforierte Duodenalgeschwür kaum gross war. Neuere, grössere vergleichende Statistiken existieren, soweit mir bekannt, nicht, aber ein Vergleich ist doch möglich durch Gegenüberstellung der erwähnten grossen Statisken von Perry, Shaw und Krug (im ganzen ca. 30000 Sektionen) mit einer Sammelstatistik über Ulcus ventriculi wie die von Harsloff[1]) z. B., die ca. 41000 Sektionen mit 1017 Fällen von Ulcera und Narben im Magen umfasst; nach dieser sollte die absolute Häufigkeit des Magengeschwürs also ca. 2,5 pCt. sein. Da die des Duodenalgeschwürs 4 pCt. ist, so sehen wir, dass das Verhältnis zwischen Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi 1 : 5,3 wird, anstatt der früher angegebenen von 1 : 16, also weit näher dem von den Chirurgen angegebenen Verhältnis zu liegen kommt. Weiter dürfte es wohl berechtigt sein, die Möglichkeit mit in Betracht zu ziehen, dass der bei den Operationen als Ulcus duodeni gedeutete Befund kaum immer absolute Sicherheit dafür gibt, dass es sich wirklich um diese Krankheit gehandelt hat. Man muss sich wohl erinnern, dass die angeführten Operationsstatistiken von Chirurgen stammen, die die Möglichkeit behaupten, ein Ulcus duodeni in der überwiegenden Zahl der Fälle vor der Operation zu diagnostizieren; der Chirurg stellt sich bei ihr daher mit einer vorgefassten Meinung über die Lokalisation der Krankheit ein, und das wird daher sicherlich sein Urteil beeinflussen. Zwar betont Moynihan z. B., dass es sich in allen von ihm publizierten Fällen um ganz unzweifelhafte Duodenalulzera handelte, aber er gibt keine weitere Darstellung des Operationsbefundes und dieser Behauptung von Moynihan wird von Hertz[2]) widersprochen, der einigen Moynihanschen Operationen beigewohnt hat und erklärt, dass die gefundene pathologische Veränderung des Duodenums sich nicht selten auf einen weissen Fleck von zikatriziellem Aussehen (white scar) beschränkte; ob diesen äusserlich sichtbaren Veränderungen wirklich immer ein Ulkus entspricht, dürfte wohl zweifelhaft sein. Schliesslich scheint es, als ob (Moynihan spricht sich nicht ganz klar über diesen Punkt aus) Moynihan unter die Duodenalgeschwüre solche Ulzerationen mitrechnet, die im Pylorus selbst sitzen aber sich in das Duodenum hinein erstrecken, Fälle, die man ungezwungener als Ulcus phylori, also als mit zu den Magengeschwüren gehörend, betrachten wird.

Selbst wenn man jedoch diese Einwendungen mit in Betracht zieht, scheinen die erwähnten Operationserfahrungen mir doch stark dafür zu sprechen, dass das Ulcus duodeni wirklich beträchtlich häufiger als früher angenommen vorkommt. Jedenfalls kann kein Zweifel darüber sein, dass nur ein kleiner Bruchteil von Duodenalgeschwüren früher klinisch erkannt worden ist; die grosse Mehrzahl wurde als Ulcus ventriculi betrachtet



1) Disputats. Kbhgen. 1907. S. 5.

2) Cit. n. Mathieu, Ulcère et Cancer de l'estomac. Paris 1910. p. 50.

und behandelt, bis vielleicht eine Autopsie intra vitam oder post mortem den richtigen Zusammenhang aufgedeckt hat.

Im ganzen genommen steht die Diagnostik, was das Duodenalgeschwür betrifft, noch auf so schwachen Füssen, dass es fast unmöglich ist, ein rein medizinisches Material zu sammeln, das nur einigermassen vor der Kritik standhalten kann; man muss sich vorläufig mit den Fällen genügen lassen, wo Gelegenheit war, die Diagnose durch die Operation verifiziert zu bekommen. Das ist der Fall mit im ganzen 10 Patienten mit Ulcus duodeni, die in den letzten 3 Jahren in der mediz. Universitätsklinik in Kopenhagen behandelt waren. Da ihre Krankengeschichten mir verschiedene Momente von diagnostischem Interesse zu enthalten scheinen, will ich sie etwas ausführlich wiedergeben.[1])

1. Johannes H., 22 Jahre, Tischler. Aufgenommen 26. 10. 1906. Früher gesund. Jetzige Krankheit begann vor 1 Jahr mit Druckgefühl, allmählich bis zu starken Schmerzen ansteigend, die ins rechte Epigastrium unter die rechte Kurvatur ausstrahlten; zugleich Erbrechen von grossen Mengen dünner klarer Flüssigkeit ohne Nahrungsreste, meist abends oder gegen die Nacht hin, immer lange Zeit nach dem Essen, in der Häufigkeit etwas wechselnd; gleichzeitig Obstipation. Dreimal war der Stuhl sehr dunkel gewesen mit sichtbarer Beimischung von dunklem Blut.

Patient ist mager und blass. Hämoglobin 41 pCt. Abdomen normal; ohne Schmerzhaftigkeit. Fäzes 22. 10., 29. 10., 15. 4. + sanguis (Weber). Bei Ulkusdiät (Eier-Milch-Kur) schwanden die Symptome schnell und er wurde in völligem Wohlbefinden am 21. 2. 07 entlassen. (Gewichtszunahme: 12 700, Hämogl. 62 pCt.) Schon 14 Tage später stellten sich die früheren Symptome wieder ein, weshalb er am 8. 4. 07 wieder aufgenommen wurde; am 22. 4. 07 wurde Patient auf die chirurgische Abteilung verlegt.

Bei der Operation (30. 4. 07) fand sich auf der Vorderwand des Duodenums, 7 cm vom Pylorus entfernt, eine etwa talergrosse, narbig infiltrierte Partie, in deren Mitte man einen zehnpfennigstückgrossen Substanzverlust fühlt. Es wird die Gastroenterostomose und Enteroanastomose gemacht. Operationsdiagnose: Ulcus duodeni.

2. Christian Aa., 41 Jahre alt. Telegraphist. aufgenommen am 1. 6. 07. Die jetzige Krankheit begann vor 11 Jahren mit Kardialgie, die auf Diät hin bald schwand; danach 2 Jahre gesund, dann wieder Kardialgie mit 2 grossen Hämatemesen. Der Anfall schwand schnell, danach ein Jahr lang Wohlbefinden, volle Kost wurde vertragen; dann eine neue Hämatemese; er lag etwa 5 Wochen zu Bett, aber danach gesund und arbeitsfähig 5—6 Jahre lang. Vor $1^1/_2$ Jahren eine neue Hämatemese; dann wieder Wohlbefinden bis vor 2 Monaten; da bekam er seine 4. Hämatemese, die sich dann viermal wiederholte, zuletzt vor 2 Tagen. Zu dieser Zeit gleichzeitig wiederholte Schmerzanfälle unter der rechten Kurvatur. In den letzten Monaten viermal Erbrechen grosser Mengen wässeriger Flüssigkeit.

Patient ist mager, etwas blass, Hämoglobin 90 pCt. Abdomen normal, ohne Schmerzen. Fäzes 7. 6, 10. 6. + sanguis. 15. 6. ÷ sanguis. Die ersten 8 Tage befand er sich bei Ulkusdiät wohl, aber dann wieder Schmerzanfälle und Erbrechen, weshalb er am 18. 6. 07 auf die chirurgische Abteilung verlegt wurde, wo Gastroenterost. ant. cum Enteranastomosi vorgenommen wurde. Das Duodenum ist in der Tiefe adhärent, der Pylorus leicht durchgängig aber etwas erweitert; etwas unter-

---

1) Ueber die Mortalitäts- und Sekretionsverhältnisse bei diesen Patienten siehe unten.



halb, im Duodenum fühlt man eine leichte Verengerung, die unzweifelhaft auf einem Ulkus beruht, da man innen, nach hinten zu, weiche, morsche Massen wie Granulationen fühlt. Operationsdiagnose: Ulcus duodeni.

3. Martin P., 30 Jahre, Direktor. Aufgenommen 25. 5. 08. Früher gesund. 1. 10. 04 plötzlicher starker Schmerzanfall unter der rechten Kurvatur und Erbrechen, 3—4 Tage dauernd. Darnach gesund, abgesehen von etwas Brennen ab und zu unter der rechten Kurvatur, bis zum letzten halben Jahr, wo Patient heftige periodische Magenanfälle hatte: Starke Schmerzen im rechten Epigastrium, 2 Stunden nach der Mahlzeit mit Erbrechen alles Genossenen; dabei auch regelmässig Erbrechen spät in der Nacht (etwa um 4 Uhr) von $^1/_2$—1 Liter klarer scharfer saurer Flüssigkeit. Diese Anfälle dauerten 2—3—4 Tage, darnach relatives Wohlbefinden (leichte Schmerzen), eine Woche bis einen Monat. Niemals Hämatemese oder Meläna; leichter Ikterus vor $3^1/_2$ Jahren.

Patient ist mager, etwas blass. Abdomen etwas schmerzhaft im rechten Epigastrium.

Fäzes: 28. 5. ÷ 2. 6. + sang.

Trotz Ulkusdiät die folgenden Tage wiederholte Anfälle heftigen Erbrechens; die den Patienten sehr mitnehmen. (Gew.-Verlust in einer Woche 3540 g), weshalb er auf die chirurgische Klinik verlegt wird, wo am 10. 6. 08 Gastroent. c. Entero-anastomosi gemacht wurde (Ulcus chron. duod.), 8 Tage später trat der Tod infolge Verblutung ein (heftiges sanguinolentes Erbrechen). Die Sektion ergab ein grosses Ulcus duodeni, $1^1/_2$ cm unterhalb der Pylorusklappe. Das Lumen des Duodenums ist an dieser ganzen Stelle bedeutend kleiner als normal. Der Magen selbst ist gross und ausgedehnt, scheint im übrigen normal.

4. Hans J., 27 Jahre, Arbeiter. Aufgen. 16. 2. 09. 7 Jahre lang drückende Schmerzen quer über dem obersten Teil des Abdomens, kontinuierlich, mit Verschlimmerung nach dem Essen; Obstipation und Diarrhoe abwechselnd. Zustand schwankend mit periodischen Besserungen; besonders schlecht in den letzten zwei Jahren; zahlreiche nervöse Symptome, Gewichtsverlust.

Unter Hospitalbehandlung besserte sich der Zustand etwas, aber 2 Monate nach der Entlassung (16. 6. 09) stellten sich die alten Anfälle wieder ein, weshalb er wieder aufgenommen wurde am 1. 1. 10.

Patient ist dünn und mager; es besteht etwas Schmerzhaftigkeit im linken Epigastrium.

Fäzes ÷ sanguis (11 Analysen).

Die ersten Tage hatte Patient etwas Uebelkeit und Druckgefühl, keine eigentlichen Schmerzen, aber am 11. 1. 1910 bekam Patient plötzlich — nach einer Retentionsmahlzeit — einen Anfall von heftigen Schmerzen unter der rechten Kurvatur mit Erbrechen.

21. 1. 1910 wird Patient auf die chirurgische Klinik überführt, wo die Gastroenterostomia c. Enteroanastomosi gemacht wird. Magen normal; bei der Gastroskopie (Rovsing) sieht man ein 25 Ore grosses Ulkus nach oben und hinten im Duodenum, nahe am Pylorus; bei dem Versuch, einen Finger hindurchzuführen, tritt eine spastische Kontraktur auf, die schnell wieder schwindet; man fühlt nun im Duodenum eine sehr deutliche Ulzeration, die der bei der Gastroskopie gefundenen Stelle entspricht. Operationsdiagnose: Ulcus duod. ad pylorum.

5. Kristen N., 47 Jahre, Arbeiter. Aufgenommen 19. 6. 09. Eine Reihe von Jahren hatte Patient periodisch auftretende, leichte Schmerzen im Epigastrium, im übrigen war er gesund bis zum Nov. 07, wo Patient starke Schmerzen in der Kardia und Erbrechen bekam, manchmal mit etwas Blut. Nach zweimonatiger Krankenhausbehandlung war Patient relativ gesund (bei Diät) und arbeitsfähig bis vor einem Jahr, wo wieder starke, brennende Schmerzen nach links im Epigastrium auftreten, in der



Regel eine halbe Stunde nach der Mahlzeit; dabei Erbrechen einige Stunden nach der Mahlzeit und bei Nacht, gewöhnlich mit Blut untermischt; saures Aufstossen mit Pyrosis; Obstipation.

Patient ist etwas mager und blass. Hämoglobin 95 pCt. Abdomen: Schmerzhaftigkeit nach links, im Epigastrium. Fäzes ÷ sang. (2 Analysen).

Da Stenosesymptome bestehen (schwere Morgenstagnation) wird Patient auf die chirurgische Abteilung verlegt, wo am 19. 7. 09 eine Gastroent. c. Enteroanast. gemacht wird. Die Operation ergab reichliche Adhärenzen in der Umgebung des Duodenums und der Gallenblase; keine Gallensteine; keine Narben und Einziehungen am Magen, Pylorus leicht passierbar. Operationsdiagnose: Ulcus duodeni.

6. Anders L., 53 Jahre, Schuhmacher. Aufgenommen 16. 9. 09. Im Alter von 15 Jahren hatte Patient Schmerzen in der Kardia, 3—4 Stunden nach der Mahlzeit; sie verloren sich nach $1/_2$ jährigem Bestehen. Darnach gesund bis vor neun Jahren, wo Patient wieder starke Schmerzen im linken Epigastrium bekam, teils als nächtliche Schmerzanfälle, teils 2—3—4 Stunden nach der Mahlzeit; sofort darnach besteht jedoch etwas Spannen und Unpässlichkeit. Die Schmerzanfälle enden oft mit Erbrechen von saurer, klarer, übelriechender Flüssigkeit, vereinzelt mit Nahrungsresten; die letzten 5 Jahre hat er während der Anfälle die Magensonde eingeführt, um das Erbrechen zu verhindern. Die Schmerzanfälle traten früher in langen freien Intervallen auf, bis zu einigen Monaten, wo Patient keine dyspeptischen Symptome hatte. Die letzte Zeit verschlimmerte sich der Zustand; das letzte halbe Jahr täglich Schmerzen.

Vor 4 Jahren hatte Patient Melaena mit Schwindelanfällen; zweimal starke Hämatemesis vor 5 Jahren und vor 9 Wochen. Jahrelang Obstipation.

Pat. ist etwas mager. Abd.: etwas Schmerzhaftigkeit oberhalb und links vom Nabel. Fäzes ÷ sang. (4 Analysen). 15.9.09 wird Pat. auf chirurg. Abteilung verlegt, wo am 22.9.09 Resectio duodeni et pylori et Gastroenterostomosis gemacht wird. Der Pylorus erweist sich als frei durchgängig; auf der Rückseite der zunächstliegenden Duodenal-Abschnitte bestehen sehr schwere fibröse Adhärenzen, sodass das Duodenum bei der Ablösung zerreisst; kein Geschwür in dem resezierten, dilazerierten Stück. Operationsdiagnose: Ulcus chron. duod.

7. Marie S., 44 J. alt. Aufgen. 11. 12. 09. Im Alter von 18 Jahren lag Pat. 5 Wochen lang an „Darmgeschwüren mit Schwindelanfällen" krank. Seitdem hatte sie mit langen Intervallen Schmerzanfälle im Epigastrium, besonders nach schwerer Kost, aber im übrigen befand sie sich ganz wohl bis zu den letzten 3 Monaten, wo sie täglich starke Schmerzen im rechten Epigastrium hatte, die unter die rechte Kurvatur hin und in den rechten Arm ausstrahlten. Sofort nach der Mahlzeit befindet Pat. sich in der Regel wohl, und erst $1^1/_2$—2 Stunden später bekommt sie Schmerzen; auch nächtliche Schmerzanfälle, die die letzten 2 Monate von heftigem Erbrechen begleitet waren, das aus grossen Mengen (bis zu 2 Liter) klarer, scharfer, saurer Flüssigkeit ohne Nahrungsreste bestand. Gewichtsverlust 30 Pfd. Stuhlgang träge mit Diarrhöe abwechselnd.

Pat. ist dünn und mager. Abdomen: Bei tiefem Druck im rechten Epigastrium stark schmerzhaft. Fäzes 13. 12., 16. 12. + Sanguis. Da trotz Ulkuskur wiederholte Anfälle von Schmerzen und Erbrechen auftraten, wurde Pat. am 3. 1. 1910 auf die chirurg. Klinik überführt, wo die Resectio pylori et duodeni gemacht wird; wenige Zentimeter vom Pylorus findet sich ein zehnpfennigstückgrosses Ulcus duodeni, das ganz durch die Wand hindurchgeht, aber die Perforationsöffnung ist vom Lig. teres gedeckt; das Duodenum ist hier verengert, klein, fingerdick. Operationsdiagnose: Ulcus chron. duoden.

8. Carl W., 18 J., Kommis. Aufgen. 1. 4. 1910. Die letzten 8 Jahre periodisch auftretende Schmerzen im Epigastrium, zu Anfang in langen freien Intervallen bis



zu $^1/_2$ Jahr; allmählich wurden diese kürzer und kürzer, die Schmerzanfälle häufiger und stärker, besonders das letzte $^1/_2$ Jahr; die Schmerzen sind nach unten vom linken Epigastrium lokalisiert: sie bessern sich oder schwinden regelmässig beim Essen, um 2—3 Stunden nach dem Essen sich wieder einzufinden; am schlimmsten sind sie nachmittags und gegen Nacht. Nur äusserst selten Erbrechen. Stuhl träge. Pat. ist dünn, mager, blass. Hämoglobin: 75 pCt. Abdomen: nicht schmerzhaft. Fäzes: 16. 4. + sanguis.

Unter Ulkusdiät schwanden die Anfälle schnell, und Pat. wird am 8. 5. in vollem Wohlbefinden entlassen. Schon 1 Monat später kehrten die Symptome wieder, der Stuhl war ab und zu teerfarben, weshalb am 11. 8. 1910 die Gastroenterost. post. vorgenommen wurde. Bei der Operation fühlt man an der medialen Wand des Duodenums am Uebergang zwischen Pars sup. und Pars descend. ein ca. thalergrosses kallöses Ulkus. Der Ventrikel normal. Operationsdiagnose: Ulcus chron. duoden.

9. Hermann F., 26 J., Klempner. Aufgen. 6. 10. 1910. Vor 6 Jahren litt Pat. eine Zeitlang an Kardialgie, darnach bis zum letzten Jahr gesund, wo er einige Wochen hintereinander periodisch auftretende Schmerzen hatte mit völlig symptomlosen Intervallen bis zu 2 Monaten. Die Schmerzen waren im Epigastrium lokalisiert, strahlten nach rechts hin in den Rücken aus; sie sind von der Mahlzeit unabhängig, besserten sich durch Essen nicht, fanden sich meist gegen Nachmittag, ab und zu in der Nacht ein. Etwas Pyrosis; kein Erbrechen. Pat. ist etwas mager. Hämoglobin: 115 pCt. Abdomen: schmerzhaft an der Spitze des Epigastrium. Fäzes: + sanguis (6 Analysen). ÷ sang. (7 Analysen).

Pat. fühlte sich bei Ulkusdiät bis zum 26. 10. völlig wohl, wo er am Abend und in der Nacht über spannende Schmerzen im Epigastrium klagte; bei Sondeneinführung fand sich am nächsten Morgen reichliche Stagnation der Nahrung (Eier, Milch).

Am 2. 11. wird Pat. auf die chirurg. Abteilung verlegt, wo am 15. 11. die Gastroenter. c. Enteroanast. gemacht wird. Etwas hinter dem Pylorus fühlt man nach aufwärts in der Duodenalwand zum oberen Rand des Duodenums reichend, eine infiltrierte verdickte Partie. Nach Oeffnung des Magens fühlt sich der Pylorus steif, klaffend, etwas stenosiert an, nur das Ende eines Fingers aufnehmend. An der Duodenalseite ist der Pylorus wie ein scharfer Ring; nach oben zu fühlt man weiches Granulationsgewebe. Operationsdiagnose: Ulcus duodeni cum stenosi pylori.

10. Olaf J., 68 J. Typograph. Aufgen. 29. 8. 1910. Vor 40 Jahren Ikterus; danach gesund, abgesehen davon, dass er vorübergehend in langen Zwischenräumen etwas Uebelkeit hatte, leichte Schmerzen im Epigastrium und ein vereinzeltes Mal Erbrechen nach besonders grober Kost. Vor 7 Tagen plötzlich erkrankt mit heftigen Schmerzen unter der rechten Kurvatur, in den Rücken ausstrahlend, Erbrechen und Schüttelfrost, seitdem ist der Zustand unverändert.

Pat. ist leicht ikterisch, etwas mitgenommen. Abdomen: leicht meteoristisch mit einer beträchtlichen Schmerzhaftigkeit unter der rechten Kurvatur; die Leber ist nicht zu fühlen. Fäzes: + sang. (1. 9.)

Der Schüttelfrost wiederholt sich die folgenden Tage, dann stellte sich Erbrechen ein, weshalb Pat. am 2. 9. 1910 auf die chirurg. Abteilung zurückverlegt wird. Diagnose: Cholangitis, Peritonitis localis. Es wurde sofort die Laparotomia c. cholecystotomia gemacht. Magen, Duodenum und Gallenwege ergaben normale Verhältnisse. 2 Tage später trat der Tod ein. Die Sektion ergab einen grossen Abszess im rechten Leberlappen mit Perforation unter dem Diaphragma und abgegrenztem subphrenischen Abszess. Im Duodenum, nahe dem Pylorus, fand sich ein pfenniggrosses, trichterförmiges Ulkus, in dessen Grunde das Pankreas entblösst liegt.

Sehen wir uns nun die operativen Befunde bei diesen 10 Patienten etwas näher an, so kann wohl kaum ein Zweifel sein, dass sich bei 8



wirklich ein Ulcus duodeni fand: bei einem Patienten (Nr. 10) wurde es bei der Sektion nachgewiesen, bei einem anderen (Nr. 3) bei der Autopsie sowohl intra vitam wie post mortem, und bei vier anderen (Nr. 2, 4, 7, 9) wurden nicht nur bei der äusseren Untersuchung des Duodenums Veränderungen gefunden (Narben, Infiltrationen), die auf ein Duodenalgeschwür deuten, sondern es ist des weiteren durch direkte Palpation der Duodenalschleimhaut konstatiert. Bei Nr. 1 und 8 sass das Ulkus so weit ab vom Pylorus, dass man sich mit einer äusseren Untersuchung begnügen musste, aber diese gab hier so unzweifelhafte Resultate (talergrosse zikatrizielle Infiltrationen der Duodenalwand mit fühlbarem Substanzverlust bei Nr. 1), dass die Diagnose als sicher betrachtet werden muss. Etwas anders verhält es sich mit den restierenden zwei Fällen (Nr. 5 und 6), wo das Operationsjournal nichts anderes ergibt als „reichliche Adhärenzen in der Umgebung des obersten Teils des Duodenums“; ein solcher Befund macht das natürlich in hohem Grade wahrscheinlich, aber gibt an sich keine Sicherheit, dass ein Duodenalgeschwür den Symptomen des Patienten zugrunde liegt. Wenn ich nichtsdestoweniger mit Bestimmtheit die Krankheit auf das Duodenum lokalisieren zu können meine, beruht das wesentlich auf dem Resultat der Magenfunktionsuntersuchung, die bei beiden unzweifelhafte Zeichen einer mechanischen Entleerungsschwierigkeit ergab. Da der Magen bei der Operation normal war mit leicht passablem Pylorus, ebenso wie auch die Gallenwege normal waren, so bleibt als einzige plausible Erklärung sowohl der Funktionsstörung als auch der Adhärenzen ein Duodenalgeschwür oder eine zikatrizielle Stenose als dessen Folge; für letztere Möglichkeit spricht die schwere Stagnation, die kaum auf einem Spasmus allein beruht, das Fehlen einer okkulten Blutung und endlich das lange Bestehen der Krankheit.

Wenn der Sitz des Duodenalgeschwürs bei nicht weniger als 9 meiner Patienten in der Pars sup. duoden. zu sein scheint und in einem einzigen Fall in der Pars descendens, so beruht das keineswegs auf Zufälligkeiten meines Materials, denn dasselbe Verhalten trifft man noch ausgesprochener in allen Sektions- und Operationsstatistiken. So findet Perry und Shaw unter 123 Ulcera duodeni 45 in der Pars sup., 6 in der Pars descendens und nur 2 in der Pars inf., Collin[1]) gibt eine ganz ähnliche Verteilung von 262 Duodenalgeschwüren an (bezw. 242, 14 u. 6) und von Krugs 53 Ulcera duodeni gehörte nur eines der Pars inf. duod. an. Diese Zahlen stammen alle aus Sektionsstatistiken, aber die Operationserfahrungen gehen in dieselbe Richtung, da Moynihan z. B. unter 52 Duodenalulzera nur ein einziges ausserhalb der Pars superior antraf. Nur in ganz einzelnen Ausnahmefällen scheint das Duodenalgeschwür also unterhalb der Papilla Vateri vorzukommen, und die Ursache dafür

1) Collin, Thèse de Paris. 1894.

ist recht einleuchtend: durch den Zufluss von Galle und Pankreassaft wird die Salzsäure neutralisiert, das Pepsin gefällt, und die Möglichkeit eines „Ulcus pepticum" auf ein Minimum reduziert. Mutmasslich ist die Pathogenese nämlich wesentlich dieselbe für Ulcus duod. wie für Ulcus ventric.; hierfür spricht nicht nur die auffällige Uebereinstimmung in anatomischer Beziehung, sondern auch der Umstand, dass die zwei Krankheiten recht häufig gleichzeitig angetroffen werden; das war so der Fall mit 22 von Moynihans 52 Patienten mit Duodenalgeschwür. Doch gibt es ein einziges Gebiet, wo die zwei Krankheiten einen ausgesprochenen Unterschied in ihrem Auftreten zeigen, dessen tiefere Ursache vorläufig ungeklärt ist: während das Magengeschwür vorzugsweise bei Frauen vorkommt, zeigt das Duodenalgeschwür eine noch ausgesprochenere Vorliebe für Männer, wie das aus allen Operations- und Sektionsstatistiken hervorgeht; Collin gibt z. B. ein Verhältnis von Männern zu Frauen wie 4:1 an, Moynihan von 2 : 1, Mayo-Robson 6 : 1, W. Mayo 3 : 1 und unter meinen 10 Patienten sind nicht weniger als 9 Männer. Die Angaben wechseln also etwas, aber man geht kaum sehr fehl, wenn man als mittlere Zahl 3 bis 4 Männer mit Ulcus duodeni auf jede Frau rechnet. Dieses Verhältnis hat seine differentialdiagnostische Bedeutung nicht blos für das Ulcus ventriculi, sondern in noch höherem Grad für die Cholelithiasis, die ja bei Frauen weit häufiger als bei Männern ist.

Bei genauem Studium der oben angeführten Krankengeschichten wird man nicht umhin können, zu beachten, dass sie von ganz vereinzelten Ausnahmen abgesehen (No. 4 u. 1) eine auffällige Uebereinstimmung zeigen. Es sind gewisse Symptome, die ständig wiederkehren und gerade diese machen die Hauptelemente in dem **Krankheitsbild** aus, das namentlich Moynihan[1]) als für das Duodenalgeschwür charakteristisch aufgestellt hat: die Krankheit beginnt meist schleichend mit einem Gefühl von Druck und Spannung oben im Leib, das zuerst recht wechselnd ist, aber das dauert in der Regel nicht lange, bis Patient bemerkt, dass die dyspeptischen Anfälle sich gewöhnlich längere Zeit, 2—3 Stunden oder noch später nach einer Mahlzeit einstellen. Unmittelbar darnach herrscht meist Frieden und Ruhe; stellten sich Schmerzen oder Unbehagen vorher ein, so bringt die Mahlzeit sie für einige Zeit völlig zum Schwinden; das ist jedoch nur eine Galgenfrist, ein paar Stunden später zeigen die dyspeptischen Anfälle sich wieder, meist in der Intensität sukzessiv bis zu ausgesprochenen event. intensiven Schmerzen ansteigend, von bohrendem, nagendem, schneidendem Charakter, gewöhnlich, aber keineswegs konstant, im rechten Epigastrium oder unter der rechten Kurvatur lokalisiert.

Im Beginne sind die Symptome meist am stärksten, ja treten vielleicht ausschliesslich nach der Hauptmahlzeit des Tages auf (z. B. Mittagbrot um 12 Uhr macht Schmerzen 3 Uhr nachmittags), aber im weiteren

1) The Lancet. No. 1. 1910.



Verlauf der Krankheit treten die Schmerzen regelmässig nach jeder Mahlzeit auf unter Wahrung des charakteristischen Intervalls. Nun treten auch nächtliche Schmerzanfälle auf, und um diese zu kupieren sieht man solche Patienten sehr oft etwas Brot, Kakes, ein Glas Milch oder dergl. am Bett stehen haben. Im allgemeinen geben die meisten Patienten an, dass die Schmerzen sich einfinden, sobald sie Hunger zu empfinden anfangen, ein Symptom wofür Moynihan die Benennung „hunger-pain" eingeführt hat.

Des weiteren ist die ausgesprochene Periodizität der Symptome für das Duodenalgeschwür ausserordentlich charakteristisch: sie stellen sich von Zeit zu Zeit in „Attacken" von einigen Wochen bis zu mehreren Monaten Dauer ein mit schmerzfreien Intervallen bis zu $^1/_2$ Jahr oder noch mehr. In den Intervallen bestehen nur ganz leichte dyspeptische Störungen oder ab und zu sogar völliges Wohlbefinden: die Patienten essen die gewöhnliche alltägliche Kost mit vortrefflichem Appetit und ohne irgend welches Unbehagen zu fühlen. Häufig glauben sie sich geheilt, bis plötzlich eine neue Schmerzattacke, vielleicht eine ernste Blutung eintritt. In den vorgeschritteneren Krankheitsstadien schwindet die Periodizität; die Schmerzen kommen täglich, aber bewahren ihre charakteristische Abhängigkeit von den Mahlzeiten.

Das ist — nach Moynihan — das für das Duodenalgeschwür charakteristische Krankheitsbild, und findet es sich in der oben dargestellten typischen Art, so kann die Diagnose damit als sicher betrachtet werden. Gleichzeitig ist die Indikation für die Operation gegeben, denn nach den englischen und amerikanischen Chirurgen gibt es effektiv nur eine wirkliche Behandlung des chronischen Ulcus duodeni, nämlich die Laparotomie mit Gastroenterostomie (oder Resektion).

Die Frage nach der Bedeutung der Anamnese für die Diagnose des Duodenalgeschwürs hat also ihr grosses praktisches Interesse, und es dürfte somit aller möglicher Anlass sein, das angeführte Krankheitsbild einer kritischen Revision zu unterziehen — vorläufig mit besonderem Hinklick auf die Möglichkeit, allein auf anamnestischem Weg eine Differentialdiagnose zwischen Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi zu erreichen, denn in weit den meisten Fällen wird zwischen diesen beiden Krankheiten die Frage sein.

Was nun das eine Hauptsymptom **„the hunger-pain"** betrifft, d. h. die lange nach der Mahlzeit, event. in der Nacht auftretenden Schmerzen, so kann kaum ein Zweifel darüber sein, dass gerade diese eigentliche Form von Schmerzen ein sehr gewöhnliches Phänomen bei Ulcus duodeni ist.

Das wird nämlich von so zu sagen allen Autoren angegeben, die sich mit der Symptomatologie des Duodenalgeschwürs beschäftigt haben; als Beispiel will ich nur nennen: Mayo, Mayo-Robson, Mitchel,

Franklin[1]), Günzburg[2]), Boas[3]), Riegel[4]), Oppenheimer[5]), Barth[6]), Gaultier[7]). Bei Durchsicht meines eigenen Materials wird man auch in der Hälfte der Fälle (Nr. 3, 6, 7, 8, 9) Angaben von spät auftretenden Schmerzen finden, bei drei anderen (Nr. 1, 2, 5) wird Erbrechen lange nach dem Essen oder in der Nacht erwähnt, und möglicherweise sind vor oder zusammen mit dem Erbrechen auch Schmerzen dagewesen. Man darf in diesem Zusammenhang wohl daran erinnern, dass, wenn man seine Aufmerksamkeit nicht speziell auf diesen Punkt gerichtet hat, die anamnestischen Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Schmerzen in der Regel unvollkommen sein werden, da der Patient auf die Frage, ob die Schmerzen von den Mahlzeiten abhängig sind, fast immer antworten wird: „Nein“ — vielleicht mit dem Hinzufügen „im Gegenteil, ich fühle mich immer am wohlsten, wenn ich gegessen habe“ und erst bei eingehenderer Nachforschung wird man über den richtigen Sachzusammenhang klar.

Die Frage nach der diagnostischen Bedeutung der späten Schmerzen ist jedoch durch den Nachweis von ihrem häufigen Vorkommen bei Ulcus duodeni keineswegs allein gelöst. Zuerst muss man natürlich wissen, wie sich andere Krankheiten, die mit dem Duodenalgeschwür verwechselt werden können, und speziell das Magengeschwür in dieser Beziehung verhält. Relativ schnell wird man dann klar werden, dass der Wert des Symptoms als Zeichen von Ulcus duodeni relativ klein ist, denn gerade diese „douleurs tardives“ sind ein sehr wichtiges Glied in dem Symptomenkomplex, dem „syndrôme pylorique“, das die Franzosen [Soupault[8]), Hartmann[9]), Mathieu[10]) u. a.] als speziell charakteristisch für ein Ulcus ventriculi mit Lokalisation in oder nahe am Pylorus nachgewiesen haben. Die Richtigkeit dieser Beobachtung wurde in Dänemark von Kemp[11]) und Harslof bestätigt, der unter 59 Patienten mit operativ konstatiertem Ulcus ventriculi bei ca. $^1/_3$ (22) das syndrôme pylorique (ohne ausgesprochene Morgenstagnation) fand; von diesen 22 hatten 18 Ulkus in oder nahe am Pylorus, 11 davon mit Stenose; bei den restierenden 4 fand sich ein Ulkus an der kleinen Kurvatur. Selbst wenn die Schmerzen

1) Brit. med. journ. 1906. p. 1301.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 318.
3) Diagnose und Therapie der Magenkrankheiten. 1907. S. 88.
4) Die Erkrankung des Magens. 1908. S. 385.
5) Inaug.-Diss. Würzburg 1892.
6) Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1908. S. 33.
7) Internat. Beiträge z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen.
8) Les dilatations de l'estomac. Paris 1902.
9) Revue de chir. 1899. p. 137.
10) Ulcère et Cancer de l'estomac. 1910. p. 77.
11) Internat. Beiträge z. Pathol. u. Therapie d. Ernährungsstörungen. Bd. II. H. 1. 1910.



durchaus nicht in allen Fällen das für hunger-pain typische Auftreten hatten, sondern sich oft auf nächtliche Schmerzanfälle beschränkten, zeigen diese Beobachtungen doch, dass man sicher etwas vorsichtig sein muss mit der Betrachtung dieses Symptoms als ein Phänomen, das wesentlich oder sogar ausschliesslich zum Ulcus duodeni gehört. Die hervorragende diagnostische Bedeutung, die zweifellos den lange Zeit nach der Mahlzeit auftretenden Schmerzen zukommt, ist die, dass unsere Aufmerksamkeit dadurch auf die Möglichkeit eines Ulkus in oder nahe beim Pylorus hingelenkt wird, ohne etwas Näheres darüber zu sagen, wie weit es seinen Sitz proximal oder distal von der Pylorusklappe hat. Nur äusserst selten trifft man die „späten Schmerzen" nach meiner Erfahrung bei Patienten, wo nicht aus einem anderen Grund Veranlassung vorliegt, an ein Ulcus ventriculi s. duodeni zu glauben, und es ist sicher unrichtig, wenn z. B. Ewald[1]) angibt, dass „hunger-pain" nur reinweg als ein Symptom von „Hyperchlorhydrie" zu betrachten ist.

Auf die **Lokalisation der Schmerzen** scheint Moynihan merkwürdigerweise nur wenig Gewicht zu legen, während man sonst gewöhnlich als ein für Ulcus duodeni bis zu einem gewissen Grad typischen Schmerzpunkt rechts im Epigastrium angegeben findet, nicht gerade unter der Kurvatur selbst, sondern etwas niedriger, etwas über und rechts vom Nabel; oft strahlen die Schmerzen von hier in die rechte Flanke und Lendengegend oder in das rechte Hypochondrium hinein, seltener in die Schulter und den Oberarm. Unter meinen Patienten hatten 5 (No. 1, 2, 3, 7, 9) rechtsseitige Schmerzen, während 3 (No. 5, 6, 8) ausdrücklich angaben, dass die Schmerzen links im Epigastrium auftraten. Solche „atypischen" Schmerzlokalisationen sieht man gewöhnlich beim Duodenalgeschwür, und umgekehrt hat Rovsing[2]) darin Recht, dass die Schmerzen bei Ulcus ventriculi, besonders bei Ulcus pylori (ebenso wie Schmerzhaftigkeit bei tiefem Druck) rechts von der Mittellinie auftreten können; doch sind das sicher Ausnahmefälle (unter 50 von uns beobachteten Patienten mit Ulcus ventriculi werden nur zweimal rechtsseitige Schmerzen erwähnt). Im allgemeinen darf man allerdings sagen, dass eine bestimmte und konstante Lokalisation der Schmerzen rechts von der Mittellinie stark zu gunsten eines Ulcus duodeni spricht.

Der zweite und nach meiner Meinung weit bedeutungsvollste Hauptpunkt im Moynihanschen Krankheitsbild ist die ausgesprochene **Periodizität im Auftreten der Symptome**, wie Moynihan — ebenso W. Mayo und Mayo-Robson u. a. — fast regelmässig bei Ulcus duodeni gefunden haben. Diese Beobachtung stimmt gut mit der schon lange früher gemachten Erfahrung überein, dass das Duodenalgeschwür in einer auffällig grossen Zahl von Fällen ganz symptomlos verläuft, bis es

1) Unterleibschirurgie. S. 231 u. 261.
2) Ugeskr. for Laeger. 1910.



plötzlich unter Komplikationen wie Perforation oder Hämorrhagie den Tod herbeiführt, oder es wird auch als ein zufälliger Befund bei der Sektion entdeckt. Das gilt für nicht weniger als 24 von den von Oppenheimer gesammelten 118 Fällen; eine ganz ähnliche Prozentzahl (20) gibt Kraus[1]) an, ja Perry und Shaw haben sogar 91 symptomlos verlaufende Fälle unter 151 (ca. 60 pCt.) gefunden; ein so hoher Prozentsatz beruht jedoch sicher zu einem grossen Teil auf unvollständigen anamnestischen Angaben. Unter meinen eigenen Patienten findet sich ein einziger (No. 10), wo die Krankheit sozusagen symptomlos verlaufen ist, nur mit vagen dyspeptischen Anfällen ab und zu, bis der Tod plötzlich durch einen komplizierenden Leberabszess eintritt. In der Regel erweist die Neigung der Krankheit zur Latenz sich jedoch nur periodisch als kürzere oder längere symptomlose Intervalle zwischen den Schmerzanfällen. Eine solche Periodizität findet sich denn auch bei fast all' meinen Patienten; sie fehlt nur in 2 Fällen, nämlich bei No. 1, wo die Krankheit nur kürzere Zeit Symptome gemacht hat und wo die Anamnese im Ganzen etwas mangelhaft ist, sowie bei No. 4, die ein im Ganzen etwas atypisches Krankheitsbild bietet, anscheinend infolge einer schweren Neurasthenie, die es unmöglich macht, die eigentlichen Ulkussymptome von den zahlreichen nervösen Sensationen des Patienten zu trennen. In den typischen Fällen sehen wir dagegen ein Krankheitsbild, das ganz dem oben beschriebenen entspricht, ja die starken Schwankungen in den Symptomen geben sich nicht nur im langen Verlauf der Krankheit zu erkennen, sondern sogar in der relativ kürzeren Zeit, wo man die Patienten im Hospital unter Beobachtung hat. Nach einigen Tagen, vielleicht Wochen völligen Wohlbefindens treten plötzlich, anscheinend ganz unmotiviert, die früheren dyspeptischen Symptome auf; ja selbst ein Patient wie No. 3, der während seines achttägigen Aufenthalts im Krankenhaus sonst täglich sehr heftige Symptome hatte, überraschte dadurch, dass er einen Tag lang sich ganz wohl befand, abgesehen von etwas Brennen in der Kardia.

Dieser ausgesprochene Wechsel zwischen Schmerzperioden und symptomlosen Intervallen scheint wirklich bis zu einem gewissen Grade etwas für das Duodenalgeschwür Eigentümliches zu sein; man trifft ihn jedenfalls bei dieser Krankheit bedeutend häufiger als beim Magengeschwür: während $^4/_5$ meiner Patienten mit Ulcus duodeni Periodizität im Auftreten der Symptome aufweisen, habe ich unter 50 Pat. mit Magengeschwür nur bei ca. $^1/_4$ dieses Phänomen beobachtet; ausgeschlossen ist es jedoch nicht, dass einzelne von diesen letzteren ein Duodenalgeschwür gehabt haben, da die Diagnose nicht durch Operation verifiziert wurde.

Wenn man in Moynihans Schilderung des Krankheitsbildes des Duodenalgeschwürs die Erwähnung eines so wesentlichen Symptoms wie

1) Zit. nach Oppenheimer.



die **Blutung** vermisst, so liegt das daran, dass M. die Hämatemese und Melaena nicht als Symptome, sondern als Komplikationen betrachtet, die einem relativ vorgeschrittenen Krankheitsstadium angehören und „deren Eintreten durch eine rechtzeitige (operative!) Behandlung vermieden werden sollte.“ Uebrigens ist ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen Magen- und Duodenalgeschwür relativ gering. Das Verhältnis ist ja nicht so, wie man aus rein theoretischen Ueberlegungen das erwarten könnte, dass ein Ulkus proximal vom Pylorus Hämatemese mitführt (mit oder ohne Melaena), ein Ulkus distal vom Pylorus nur Melaena. Gerade weil das Duodenalgeschwür fast konstant seinen Sitz im obersten horizontalen Abschnitt des Duodenums und meist dicht am Pylorus hat, bahnt das Blut sich oft den Weg sowohl zum Magen wie zum Darm, so dass wir sowohl Hämatemese als auch Melaena, event. Hämatemese allein bekommen. Oppenheimer z. B. findet unter seinen 118 Fällen 8 mal Hämatemese allein, 16 mal Hämatemese + Melaena und endlich 10 mal Melaena allein. Unter meinen Patienten fanden sich Angaben über Hämatemese in 1 Fall, Hämatemese + Melaena in 1, Melaena allein in 1, also in etwa $^1/_3$ der Fälle, ganz wie in Oppenheimers und Moynihans Statistiken (30 pCt.). Wahrscheinlich ist die Blutung jedoch ein entschieden häufigeres Symptom, da sicher ein Teil der Melaenafälle unbemerkt verläuft, wenn sie nicht besonders stark sind, um nicht von den okkulten, nur chemisch nachweisbaren Blutungen zu reden; diese sind in den angeführten Statistiken nicht mitgerechnet und es liegen im Ganzen nur sehr wenig Angaben in der Literatur über das Vorkommen dieses Symptomes bei Ulcus duodeni vor. Unter meinen 10 Patienten zeigten 7 (Nr. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10) okkulte Blutung, und von den restierenden 3 hatten 2 (5, 6) früher Hämatemese; alles in allem hatten also 9 von 10 Blutungen in einer oder der anderen Form, und meine Resultate sprechen also bis zu einem gewissen Grade für die Richtigkeit von Mayo-Robsons Behauptung, dass jedes Duodenalulkus zu einer oder der anderen Zeit eine Blutung veranlasst. Die diagnostische Bedeutung der okkulten Blutung ist, dass sie in hohem Grade die Vermutung bestärkt, dass ein ulzerierendes Leiden im Magen oder Darm vorliegt, und somit mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gestattet, die Möglichkeit eines Leidens ausserhalb des Digestionskanals auszuschliessen (Chole- oder Nephrolithiasis z. B.). Die Bedeutung der manifesten Melaena für die Differentialdiagnose zwischen Magen- und Duodenalgeschwür ist wie erwähnt kaum gross; doch darf man wohl sagen, dass ein wiederholtes Auftreten von Melaena ohne gleichzeitige Hämatemese die Vermutung eines Ulcus duodeni stützt. In nahem Zusammenhang mit der Blutung steht die ausgesprochene Anämie, die bei zwei meiner Patienten (Nr. 1 und 8) nachgewiesen ist. Sicherlich wird es eine gute Regel sein, an ein Ulcus duodeni in Fällen schwerer sekundärer Anämie bei Männern zu denken, wo eine andere Erklärung für dies Symptom fehlt.

Wie man aus dieser Uebersicht der wichtigsten subjektiven Symptome (die Blutung einbegriffen) sieht, ist keines von diesen pathognomonisch für das Duodenalgeschwür, namentlich dann nicht, wenn es gilt, diese Krankheit von einem Ulcus ventriculi im oder nahe beim Pylorus zu unterscheiden. Nur in solchen Fällen, wo nicht ein einzelnes, sondern mehrere dieser Symptome besonders ausgesprochen sind, wo es z. B. sich um einen erwachsenen Mann mit ausgesprochenen periodischen Kardialgien handelt, die regelmässig lange nach dem Essen auftreten und sich bestimmt rechts von der Mittellinie lokalisieren, darf man wohl sagen, dass eine überwiegende Wahrscheinlichkeit für ein Duodenalgeschwür vorliegt, eine Wahrscheinlichkeit, die sich der Gewissheit nähert, wenn sich gleichzeitig Angaben über wiederholte Melaena ohne Hämatemese finden. Absolute Sicherheit für die Richtigkeit der Diagnose hat man jedoch unter diesen Umständen auch nicht, und Mitchells und Moynihans Standpunkt, dass man allein an der Hand anamnestischer Angaben eine zutreffende Diagnose stellen kann, ist absolut nicht haltbar. Natürlich erhebt sich da die Frage, ob die **objektive Untersuchung** nicht imstande ist, zur Diagnose beizutragen, eine Frage, die — abgesehen gerade von einer eventuellen okkulten Blutung — nach den bisher gemachten Erfahrungen am ehesten verneinend beantwortet werden muss. Das einzig brauchbare Symptom, an das man sich hat halten können, ist die Empfindlichkeit im rechten Epigastrium, ein Phänomen, das teils in der weit überwiegenden Zahl der Fälle fehlt (es fand sich nur bei 2 meiner Patienten), teils auch beim Ulcus pylori angetroffen werden kann (Rovsing). Insoweit konnte Moynihan mit einem gewissen Recht sagen: „the anamnesis is everything, the physical examination is nothing.“ Es gibt jedoch einen Teil der objektiven Untersuchung, der sehr vernachlässigt zu sein scheint, obwohl gerade hier durchaus Grund war, pathologische Veränderungen beim Ulcus duodeni zu erwarten, und das ist die Magenfunktionsuntersuchung, sowohl die chemische wie die motorische.

Was zunächst den **Ventrikelchemismus** betrifft, so sind die betreffenden Angaben in der Literatur sehr mangelhaft und teils widersprechend; doch scheinen die meisten Autoren (Collin, Mayo, Mayo-Robson, Kausch, Mikulicz darüber einig zu sein, dass die Hyperazidität die gewöhnliche Sekretionsanomalie beim Ulcus duodeni ist. Selbst wenn das jedoch wirklich der Fall ist, können wir kaum irgend welchen diagnostischen Nutzen davon haben, denn die „Hyperchlorhydrie“, „Hyperazidität“ (d. h. abnorm hohe Säurezahlen), sind ein so allgemein vorkommendes Phänomen, dass sie ohne Bedeutung für die Differentialdiagnose nicht nur gegenüber Ulcus ventriculi sind, sondern auch gegenüber einer ganzen Reihe anderer Magendarmleiden, ja selbst die simple chronische Obstipation ist gewöhnlich von einer „Hyperazidität“ begleitet. Die Sekretionsstörung, die für die Ulkusdiagnose von Wert ist, ist, wie



das Rubow[1]) für das Magengeschwür gezeigt hat, nicht die Hyperazidität, sondern die **Hypersekretion**, sei diese nun kontinuierlich oder digestiv, wohl zu merken, wenn die digestive Hypersekretion in der von R. angegebenen Bedeutung genommen wird als ein gleichzeitig abnorm grosser und abnorm saurer Mageninhalt 1 Stunde nach Ewalds Probemahlzeit (Menge $>$ 120 ccm, Totalazidität $>$ 80). Das Vorkommen einer solchen echt digestiven oder einer ausgesprochen kontinuierlichen Hypersekretion ($>$ 50 ccm stark salzsaures Sekret bei nüchternem Magen) ist ein bei Ulcus ventriculi recht gewöhnliches Phänomen, während bisher nur ein einziger Fall von Hypersekretion bei Ulcus duodeni publiziert ist, mitgeteilt von M. Pewsner[2]): Bei einem 54 jährigen Mann mit Duodenalulkus (bei der Sektion konstatiert) fand sich eine schwere digestive (120 ccm mit Azid. 100/112) und kontinuierliche Hypersekretion (100 ccm 100/108). Diese Sekretionsstörung hält P. jedoch keineswegs von dem nachgewiesenen Duodenalgeschwür sondern von einer sauren alkoholischen Gastritis für abhängig, für die er übrigens keine andere anatomische Stütze hat als dass die Magenschleimhaut bei der Sektion makroskopisch sich als „sehr dünn und glatt“ erwies. Zunächst sollte man meinen, dass es natürlicher wäre, die Erklärung in der sicher anatomischen Läsion des Duodenums als in der sehr zweifelhaften Gastritis zu suchen und meine eigenen Beobachtungen sprechen denn auch dafür, dass die Hypersekretion bei Ulcus duodeni ein sehr gewöhnliches Phänomen ist, wie das aus folgender Uebersicht über die Sekretionsverhältnisse bei meinen 9 Patienten hervorgeht (Nr. 10 ist nicht untersucht):

Nr.	Ewalds Probemahlzeit (1 Stunde)		Nüchterner Magen	
1	247 ccm mit Azid. . . .	60/120	106 ccm . . .	60/65
2	750 „ „ „ . . .	45/65	375 „ . . .	90/110
3	410 „ „ „ . . .	55/76	175 „ . . .	68/78
4	131 „ „ „ . . .	65/120	60 „ . . .	44/50
5	237 „ „ „ . . .	24/60	32 „ . . .	0/10
6	510 „ „ „ . . .	52/74	61 „ . . .	28/48
7	145 „ „ „ . . .	65/84	97 „ . . .	34/44
8	186 „ „ „ . . .	95/130	0 „ . . .	—
9	295 „ „ „ . . .	58/68	120 „ . . .	36/47

Die Hypersekretion fehlt also nur bei einem einzelnen Patienten (Nr. 5), der, wie früher erwähnt, allerdings ein ausgeheiltes Ulkus mit zikatrizieller Stenose hat; bei allen übrigen 8 Patienten findet sie sich, teils unter der digestiven Form allein (Nr. 8), teils in kombinierter digestiver und kontinuierlicher Hypersekretion (Nr. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9). Die Säurezahlen nach Ewalds Probemahlzeit waren in 3 Fällen (Nr. 1, 4, 8) ganz ungewöhnlich hoch (120 und darüber), in 4 anderen Fällen lagen sie unter 80; wenn ich gleichwohl es für berechtigt halte, von einer

1) Archiv f. Verdauungskrankh. Bd. VII.

2) Archiv f. Verdauungskrankh. 1908. S. 645.

digestiven Hypersekretion bei diesem Patienten zu sprechen, so liegt das daran, dass die Menge des Mageninhalts so enorm war (300—700 ccm) und ganz überwiegend (mindestens $^4/_5$) aus Flüssigkeit bestand. Auch die Sekretmenge des nüchternen Magens war sehr beträchtlich, nur in 3 Fällen (über Nr. 7 s. u.) unter 100 ccm.

Bei zwei dieser Patienten (Nr. 3 und 7) trat die Hypersekretion jedoch gelegentlich unter ganz anders heftigen Formen mit Erbrechen des nüchternen Magens von ungefähr 1 Liter (850 ccm 70/88 bzw. 1100 ccm 55/75) klarer oder fast klarer, kräftig salzsaurer Flüssigkeit auf. Beide zeigten bei wiederholter Aspiration am nüchternen Magen in $^1/_2$ stündigen Zwischenräumen das für die Hypersekretion charakteristische Phänomen, dass das Sekret im Laufe dieser kurzen Zeit sich in einer Menge und mit einer Azidität reproduziert hatte, die ungefähr dem bei der ersten Ausheberung gefundenen entsprach.

Die Hypersekretion kommt also bei sozusagen allen meinen Patienten mit Ulcus duodeni und zwar in solchen Graden vor, wie man sonst nur ganz ausnahmsweise Gelegenheit hat zu beobachten. Gehe ich somit zum Vergleich die etwa 70 Patienten durch, die in den letzten Jahren wegen Ulcus ventriculi auf der Klinik behandelt wurden, so zeigt sich, dass solche digestive Hypersekretionen, wie Nr. 1, 4, 8 (ein abnorm grosser Mageninhalt mit Azidität > 120) bei meinen Patienten mit Ulcus ventr. überhaupt nicht vorkommt, ebenso wie auch die schwereren Formen kontinuierlicher Hypersekretion, mit > 100 ccm Sekret nüchtern, weit seltener beim Magengeschwür vorzukommen scheinen (5 Fälle von 70, d. h. 8 pCt.) als beim Duodenalgeschwür (5 von 9, d. h. 55 pCt.).

Bei der Kleinheit des Materials müssen die Zahlen natürlich mit aller möglichen Vorsicht behandelt werden, aber selbst, wenn man die Zufälligkeiten im Material mit in Betracht zieht, kann nach diesen Untersuchungen kaum ein Zweifel sein, dass die Hypersekretion beim Ulcus duodeni ein recht gewöhnliches Phänomen ist und hier gewöhnlich so schwere Grade erreicht, wie man sonst, selbst beim Ulcus pylori, nur selten sieht. Die diagnostische Bedeutung des Symptoms liegt natürlich zu allernächst darin, dass es die Vermutung eines Ulkus am Magen oder Duodenum stützt; besonders intensive Grade von Hypersekretion scheinen am ehesten für ein Duodenalgeschwür zu sprechen.

Wenn möglich noch unvollständiger als unser Wissen vom Verhalten des Magenchemismus beim Ulcus duodeni ist unsere Kenntnis vom Einfluss dieser Krankheit auf die **motorische Magenfunktion**, indem diese sich auf die Selbstverständlichkeit beschränkt, dass jede schwere Duodenalstenose, ulzeröse oder ausgeheilte, ganz wie die Pylorusstenose eine schwere Entleerungsverzögerung mit reichlicher Nahrungsretention im nüchternen Magen (kontinuierliche Retention" Kemp) veranlassen kann. Ein mögliches Vorkommen leichterer Grade von motorischer In-



suffizienz beim Ulcus duodeni habe ich dagegen früher nicht erwähnt gefunden, wenn man eine Arbeit von Günzburg[1]) aus dem Jahre 1910 ausnimmt, der unter 18 Patienten mit Ulcus duodeni in zwei Fällen die Motilität untersucht hat und dabei reichliche Retention 7 Stunden nach Leubes Probemahlzeit gefunden hat. Günzburg legt dieser leichten Entleerungsverzögerung grosse Bedeutung bei, indem er meint, dass „in solchen Fällen, wo die subjektiven Symptome den Verdacht auf Ulcus duodeni erwecken, der Nachweis einer verzögerten Entleerung der genannten Art die Diagnose wird sichern können — ein etwas kühner Schluss aus 2 Fällen.

Etwas grösser ist mein eigenes Material, da bei 7 von 10 Patienten (Nr. 3—9) eine systematische Motilitätsuntersuchung nach dem von mir angegebenen Prinzip[2]) durchgeführt ist. Das Resultat war folgendes:

Nr.	5 Stunden Retentionsmahlzeit	6 Stunden Retentionsmahlzeit	8 Stunden Retentionsmahlzeit	12 Stunden Retentionsmahlzeit
1	—	—	—	÷ Retention
2	—	—	—	÷ Retention
3	—	—	Grosse Retention (70 ccm Nahrungsreste)	Kleine Retention (1 linsengrosser Pflaumenrest)
4	Grosse Retention (100 ccm Nahrungsreste)	: Retention	—	Kleine Retention (1 Preisselbeerkern)
5	—	—	—	Grosse Retention (70 ccm Nahrungsreste)
6	—	—	—	Grosse Retention (100 ccm Nahrungsreste)
7	—	—	—	Grosse Retention (70 ccm Nahrungsreste)
8	Grosse Retention (50 ccm Nahrungsreste)	÷ Retention	—	÷ Retention
9	—	Grosse Retention (50 ccm Nahrungsreste)	—	Kleine Retention (2 Preisselbeerkerne)

Wie man sieht, zeigen alle diese 7 Patienten also eine mehr oder weniger ausgesprochene motorische Insuffizienz; 3 haben kontinuierliche Retention, 1 grosse Retention nach 8 Stunden, 1 nach 6 und endlich 2 nach 5 Stunden. Von letzteren 4 Patienten hatten 3 zugleich zwölf Stunden-Kleine Retention. Nach diesen Untersuchungen scheint die motorische Insuffizienz also sehr häufig bei Ulcus duodeni vorzukommen, aber ihre diagnostische Bedeutung gegenüber Ulcus ventr. überschätzt Günzburg sicher sehr, denn — wie ich früher gezeigt habe — verursacht auch das Magengeschwür in einer sehr grossen Zahl von

1) Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 318.

2) Internationale Beitr. z. Pathologie und Therapie der Ernährungsstörungen. Bd. II. H. 1. 1910.

Fällen (80 pCt.) eine verzögerte Entleerung. Dieses Symptom ist deshalb nur diagnostisch verwendbar, wo es sich um die Differentialdiagnose gegenüber einer funktionellen Dyspepsie oder einem extraventrikularen Leiden handelt.

Ausser den hier besprochenen Motilitätsstörungen findet sich jedoch bei einigen meiner Patienten noch eine Anomalie in der motorischen Magenfunktion, nämlich **der Pylorospasmus.** Dass das Ulcus duodeni eine spastische Pyloruskontraktion hervorrufen kann, wird von Moynihan erwähnt, der bei Operationen wegen Ulcus duodeni dies Phänomen ein paar Mal beobachtet hat. Eine diagnostische Bedeutung legt Moynihan dem Spasmus nicht bei; er schien im grossen und ganzen im Zweifel zu sein, wie weiter sich klinisch konstatieren lässt: „Möglicherweise kann der Spasmus den Magen hindern, sich so schnell wie sonst zu entleeren, aber er ist nicht imstande, die Entleerung so sehr zu verzögern, dass sich noch nach 12 Stunden Nahrungsstagnation findet." Dass Moynihan mit dieser Behauptung Unrecht hat, dürfte zur Evidenz aus dem Material, das ich hier vorlege, hervorgehen, da nicht weniger als 3 von den 6 Patienten ohne kontinuierliche Retention Anfälle von Pylorusspasmus mit Retention reichlicher Nahrungsreste am nüchternen Magen hatten: Bei Nr. 8 fand sich einige Tage vor der Aufnahme reichliche Stagnation von Pflaumenresten noch nach 12 Stunden. Nr. 4 hatte im Anschluss an eine Retentionsmahlzeit einen typischen Pylorusspasmusanfall mit unstillbarem Erbrechen und heftigen Schmerzen; obwohl der grösste Teil der Mahlzeit 5 Stunden nach der Einnahme erbrochen wurde, und ausserdem eine Magenausspülung gemacht wurde, erbrach Patient noch 2 Stunden später einige grosse Pflaumenreste. Die Operation ergab bei diesen beiden Patienten ein nicht stenosierendes Ulcus duodeni mit leicht passierbarem Pylorus. Im dritten Fall (Nr. 9) war der Spasmus insoweit noch schwerer, als Patient sogar nach flüssiger Kost (Eier-Milch) bei einem Spasmusanfall reichliche Retention von Eier-Milch am Morgen hatte, obwohl die Mahlzeit 12 Stunden früher eingenommen war. Die Operation ergab hier ein Ulcus duodeni mit leichter Pylorusstenose, aber da diese sonst nur zu einer leicht verspäteten Entleerung Veranlassung gab, muss man annehmen, dass die plötzliche schwere Retention einer leicht passablen Nahrung das Resultat eines spastischen Pylorusschlusses war.

In diesen 3 Fällen gab der Spasmus sich also durch eine plötzliche Retention der Nahrung die Nacht hindurch bei Patienten zu erkennen, die sonst nur eine leichte Entleerungsverzögerung zeigten, aber es besteht kein Zweifel, dass der Spasmus sich auch auf andere Weise nachweisen lässt und gerade durch eine solche „transitorische 12 Stundenretention", denn auch bei 2 anderen Patienten (Nr. 3 und 7), wo dies Symptom sich nicht fand, war der Spasmus ganz evident. Beide hatten sie eine kontinuierliche Hypersekretion, und beide zeigten dieselben typischen Krankheitsbilder. Wechselnd mit Perioden relativen oder absoluten



Wohlbefindens, wo Patient seine Eiermilch geniesst und ohne Schwierigkeit bei sich behält, treten plötzliche, heftige Anfälle auf, die stundenlang, eine Nacht hindurch, 24 Stunden oder mehrere Tage anhalten: Patient klagt über starke spannende Schmerzen im Epigastrium, geniesst fast nichts, aber innerhalb einiger Stunden bringt er grosse Mengen, literweis, von fast klarer, stark salzsaurer Flüssigkeit heraus. Diese enormen Hypersekretionen lassen sich — wie ich schon früher gesagt habe — kaum einfach durch eine plötzliche Steigerung der Magensaftproduktion erklären; man muss annehmen, dass ein plötzlicher Abschluss des Pylorus zustande kommt, der die regelmässige Entleerung des produzierten Magensafts zum Darm hin hindert, der Magen „läuft somit voll" und entleert sich schliesslich durch Erbrechen. Stellen die Spasmen sich häufig ein, oder dauern sie längere Zeit, Tage hindurch, so nehmen sie oft den Patienten enorm mit: derOrganismus wird von aller Flüssigkeitszufuhr abgeschnitten, wird buchstäblich entwässert; das Gesicht fällt ein, die Diurese sinkt, bis der Anfall vielleicht plötzlich behoben, die Passage frei wird, das Erbrechen aufhört und Patient sich wieder erholt. Auch bei Patient Nr. 2 möchte ich glauben, dass ein Pylorospasmus im Spiel ist, dafür sprechen die starken Schwankungen in der Menge des nüchteren Sekrets: in der Regel ist dieses wässerig, 20—40—70 ccm oder man trifft den Magen sogar ganz leer (9. 6.) an; am nächsten Tag (10. 6.) besteht Druck und Spannung im Unterleib und in der Nacht gegen Morgen hin erbricht Patient in einem einzigen Brechanfall 700 ccm, klare, leicht sanguinolente Flüssigkeit; 3 Stunden später werden weitere 370 ccm mit einer Azidität 97/110 aspiriert. Zweifelhafter ist der Spasmus bei Nr. 1, der jedoch wiederholt vorher und einmal während des Aufenthalts einen spasmusähnlichen Anfall hatte, bei dem er in einem Brechanfall 1 Liter dünne graubraune Flüssigkeit mit wenig Bodensatz von Nahrung erbricht. Ganz fehlten die Spasmussymptome bei Nr. 5 und 6, die vermutlich beide eine narbige Duodenalstenose hatten, sowie bei Nr. 10 mit symptomlosem Ulcus duodeni.

Der Spasmus kommt also bei fast all' meinen Patienten mit Duodenalgeschwür vor, und es ist kaum nur eine Zufälligkeit bei meinem relativ kleinen Material. Beobachtet man seine Patienten mit der nötigen Sorgfalt, und das ist erforderlich, um überhaupt den Spasmus zu erkennen, so wird es vermutlich gelingen, ihn in einer nicht geringen Anzahl von Fällen nachzuweisen. Wir stehen hier einem Phänomen gegenüber, das beim Duodenalgeschwür ungleich häufiger zu sein scheint als beim Magengeschwür, denn unter 70 Patienten mit Ulcus ventriculi habe ich nur in 3 Fällen ausgesprochene Spasmussymptome gefunden — und das, obwohl sicherlich in diesem recht grossen Ulkusmaterial sich einige Ulcera mit Lokalisation im oder nahe beim Pylorus finden. Dass ein solches Ulkus einen Pylorusspasmus herbeiführen kann und das nicht selten tut, ist ja eine sicher konstatierte

Erfahrung, aber andererseits würde es nicht im mindesten überraschend sein, wenn diese Komplikation, wie ich annehme, sich noch weit häufiger beim Ulcus duodeni fände.

Wie Hirsch und Pawlow gezeigt haben, ist das Verhalten ja das, dass der Pylorusschluss normalerweise gerade reflektorisch von Seiten der Duodenalschleimhaut ausgelöst wird, die als Regulator für die Pylorusbewegungen fungiert. Diese Regulation kann man sich sehr wohl ganz normal und unbehindert trotz eines Ulkus im Duodenum vor sich gehen denken, so lange dieses in Ruhe ist, und das erklärt die langen Latenzzustände beim Duodenalulkus. Gerät das Ulkus jedoch aus einem oder anderem Grunde in einen Irritationszustand, so wird es gegenüber jedem Versuch von seiten des Magens, seinen oft stark hyperaziden Inhalt in das Duodenum zu senden, mit einem Schliessreflex reagieren; dieser schwindet vielleicht etwas später, aber tritt augenblicklich wieder ein, sobald die nächste kleine Portion Mageninhalt in das Duodenum eintritt und mit dem Ulkus in Berührung kommt. Der Magen wird somit eine Zeit lang ganz oder teilweise von seiner Verbindung mit dem Darm getrennt; das Duodenalgeschwür erhält dadurch bessere Chancen, in Ruhe zu kommen, der Irritationszustand verliert sich, vielleicht für längere Zeit, und damit folgt eine entsprechende absolute oder relative Latenz in der Krankheit. Im ganzen gibt der Pylorospasmus die natürlichste nnd leichtest verständliche Erklärung für das Krankheitsbild des Duodenalgeschwürs; den schwereren Schmerzanfällen, mit oder ohne Erbrechen, entspricht vermutlich auf alle Fälle ein solcher Spasmus, mit dessen Behebung die Schmerzen sich vermindern, eventuell ganz verschwinden.

Selbst wenn die relative Kleinheit des Materials in Verbindung mit dem Umstand, dass es ausschliesslich aus recht schweren Fällen besteht, es notwendig macht, mit Rücksicht auf die Schlüsse, die aus diesen Untersuchungen gezogen werden können, etwas vorsichtig zu sein, so meine ich doch, dass sie hinreichend deutlich gezeigt haben, dass die objektive Untersuchung und speziell eine sorgfältige Magenuntersuchung in vielen Fällen einen wertvollen Beitrag zur Sicherung der Diagnose Ulcus duodeni beibringen wird. Zieht man alle erwähnten Verhältnisse mit in Betracht, so glaube ich, dass es in einer bedeutend grösseren Zahl von Fällen als früher gelingen wird, dieser Krankheit auf die Spur zu kommen, ja, keineswegs selten wird es möglich sein, sie mit fast absoluter Sicherheit zu diagnostizieren.

Differentialdiagnose. Die Krankheit, womit das Duodenalgeschwür am leichtesten verwechselt wird, ist ja das Ulcus ventriculi und speziell die Formen des Ulcus ventriculi, wo die Ulzeration ihren Sitz in oder nahe am Pylorus hat. Von Momenten, die hier besonders für Ulcus duodeni sprechen, will ich hier kurz folgende rekapitulieren: 1. das vorzugsweise Vorkommen des Duodenalgeschwürs



beim Manne; 2. die ausgesprochene Periodizität der Krankheit mit der Tendenz zu kürzer oder länger dauernden Latenzperioden; 3. das regelmässige Auftreten der Schmerzen lange Zeit (2—3—4 Stunden) nach der Mahlzeit; 4. Schmerz- (und Empfindlichkeits)-Lokalisation rechts vom Nabel; 5. wiederholtes Auftreten von Melaena oder langdauernde okkulte Blutung ohne Hämatemesen: 6. schwere Grade digestiver und kontinuierlicher Hypersekretion, 7. häufige und schwere Anfälle von Pylorospasmus. Sind alle diese Symptome oder die hauptsächlichen in ausgesprochener Weise vorhanden, so dürfte die Diagnose Duodenalulkus als gesichert zu betrachten sein; aber es wird natürlich immer einige Fälle geben, wo das Krankheitsbild so atypisch ist, dass die Differentialdiagnose gegenüber Ulcus pylori eine Unmöglichkeit ist. Vermuthlich wird das besonders dann der Fall sein, wenn „das Duodenalgeschwür“ auf den Pylorus selbst übergreift, denn dass eine solche Läsion in allem Wesentlichen dieselben Symptome wie ein Ulkus wenige Millimeter davon nur auf der Magenseite der Pylorusklappe machen wird, dürfte ja recht einleuchtend sein. Insoweit haben die Franzosen (Mathieu u. a.) sicher Recht, wenn sie diese Ulzera als eine klinische Einheit betrachten und sie unter der gemeinsamen Bezeichnung zusammenfassen: ulcère pylorique et juxta-pylorique.

Ulcus ventriculi ausserhalb der Pars pylorica wird nur ausnahmsweise zur Verwechselung Anlass geben, denn hier wird man weit seltener einigen der für das Duodenalgeschwür charakteristischen Symptomen begegnen: die späten Schmerzen, der periodische Krankheitsverlauf, die Schmerzlokalisation im rechten Epigastrium, ausgesprochener Pylorusspasmus usw.

Von nicht im Magen lokalisierten Krankheiten ist es zweifellos die Cholelithiasis, die am häufigsten differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen wird. Hier muss zunächst an früher besprochene Verhältnisse erinnert werden, dass das Ulcus ventriculi vorzugsweise beim Mann, die Cholelithiasis bei den Frauen vorkommt. Das Symptom, das in zweifelhaften Fällen von grösster Bedeutung ist, ist jedoch der Nachweis einer manifesten oder okkulten Blutung, einer Komplikation, die man so zu sagen niemals bei Cholelithiasis sieht und deshalb stark für ein Duodenalgeschwür spricht. Etwas Aehnliches gilt, wenn auch im geringeren Grad, für die motorische Insuffizienz, die Hypersekretion und den Pylorospasmus; diese drei Symptome kann man zweifellos bei Gallensteinen treffen, aber das ist doch selten. Das Vorkommen oder das Fehlen von Ikterus ist natürlich ein Moment von Bedeutung, aber keineswegs entscheidend; es fehlt ja nicht nur wenigstens in der Hälfte der Fälle von Cholelithiasis, sondern man trifft umgekehrt den Ikterus bei Ulcus duodeni. Oppenheimer fand z. B. 8mal unter seinen 118 Patienten mit Ulcus duodeni diese Komplikation, Collin 9mal unter seinen Patienten; auch zwei (Nr. 3 u. 10) meiner Patienten hatten Ikterus, der in dem einen Fall

vermutlich auf einem komplizierenden Leberabszess beruhte. Febrilia trifft man weit öfter bei Cholelithiasis, aber sie können auch bei Ulcus duodeni, besonders bei Schmerzanfällen vorkommen. Diese sind durchwegs heftiger bei Gallensteinen und zeigen nur selten ein so regelmässiges Auftreten lange nach der Mahlzeit wie bei Ulcus duodeni. Endlich findet sich Druckempfindlichkeit bei Cholelithiasis in der Regel höher oben, unmittelbar unter der Kurvatur, dem Sitz der Gallenblase entsprechend; ist diese palpabel und empfindlich, wird die Diagnose Cholezystitis ja ziemlich sicher sein.

Weit leichter wird es mit den Untersuchungsmethoden der Jetztzeit sein (Röntgendurchleuchtung, sorgfältige Urinanalyse, event. nach Ureterkatheterisation), ein rechtsseitiges Nierenleiden auszuschliessen, speziell Nierensteine; in der Regel wird das Auftreten der Schmerzen und ihre Ausstrahlung auch eine ganz andere sein; möglich sind auch Empfindlichkeit oder Geschwülste der Niere.

Endlich können chronische Appendizitiden und Kolonkrankheiten periodische Schmerzanfälle mit Lokalisation unter der rechten Kurvatur oder im Epigastrium auslösen, aber nur ganz ausnahmsweise werden die Schmerzen hier die für Ulcus duodeni charakteristische Abhängigkeit von den Mahlzeiten aufweisen. In Zweifelsfällen wird die Magenfunktionsuntersuchung oft sehr wertvolle Aufklärungen geben können; allerdings scheint ein chronisches Darmleiden manchmal eine Hypersekretion von Magensaft hervorrufen zu können, aber kaum je eine ausgesprochene Entleerungsverzögerung oder einen Pylorusspasmus. Okkulte Blutung spricht stark für Ulcus duodeni, aber kann doch auch auf einem ulzerösen, event. kankrösen Darmleiden beruhen.

Was die **Behandlung des Ulcus duodeni** betrifft, so will ich nicht näher auf die innere Therapie eingehen, die in allem wesentlichen ja mit der bei Ulcus ventriculi angewandten zusammenfällt. Dahingegen dürfte Veranlassung sein, die Indikationen für den chirurgischen Eingriff zu behandeln, da verschiedene Chirurgen in der letzten Zeit die einseitige Anschauung lanziert haben, dass es nur eine wirksame Behandlung des Duodenalgeschwürs gibt, nämlich die operative. So betont Moynihan, dass die Behandlung immer chirurgisch sein muss; die innere Behandlung sei nur berechtigt, so lange das Krankheitsbild nicht hinreichend ausgesprochen ist, um eine Diagnose — und damit die Indikation für die Operation — mit Sicherheit zu stellen. Nach Franklin „gibt es nur eine wirksame Behandlung des Ulcus duodeni und das ist die Gastroenterostomie“; Mayo-Robson „zweifelt, ob überhaupt ein Patient mit chronischem Duodenalgeschwür durch interne Behandlung geheilt worden ist“ usw. Einen entscheidenden Beweis gegen derartige Postulate zu führen, ist natürlich schwierig, da es bei der Unvollkommenheit der Diagnose fast unmöglich ist, eine grössere nur einigermassen unangreifbare Statistik intern behandelter Fälle zu sammeln. Will man sich über die



Möglichkeit unterrichten, eine Heilung des Duodenalgeschwürs durch konservative Behandlung zu erreichen, so ist das im Augenblick nicht anders zu machen, als die Sektionsprotokolle durchzugehen, und daraus eine Aufklärung zu suchen, wie oft man Narben nach ausgeheiltem Duodenalulzera findet. Der Einzige, der im grösseren Stil derartiges versucht hat, ist, soweit mir bekannt, Krug, der unter 12020 Sektionen Narben nach Duodenalgeschwüren bei 26 Patienten fand, offene Ulzera bei 23 und endlich in 4 Fällen zugleich Narben und offene Ulzera. Selbst wenn man sich den berechtigten Einwand vor Augen hält, dass vielleicht nicht alle Narben auf ausgeheilten Duodenalgeschwüren beruhten, wie Krug das meint, deuten die angeführten Zahlen doch im hohen Grade darauf, dass das Duodenalgeschwür eine nicht geringe Heilungstendenz hat, und sprechen stark gegen die Berechtigung der erwähnten chirurgischen Behauptung, dass die Krankheit für die innere Behandlung nicht zugänglich sein sollte.

Im grossen und ganzen habe ich den Eindruck, dass die Anschauungen von der Gefährlichkeit des Duodenalgeschwürs in nicht geringem Grad übertrieben sind. Die Statistiken, die man sozusagen überall als Basis für diese Anschauung zitiert sieht, sind die von Collin und Oppenheimer.

Von Collins 262 Fällen endeten nicht weniger als 175 infolge von Perforationen tödlich, 14 andere infolge von chronischer oder akuter Hämorrhagie, so dass man verstehen kann, dass Collin von dieser Sammelstatistik aus zu dem Resultat kommt, dass das Ulcus duodeni in der Regel letal endet. Oppenheimer fand unter 118 Fällen 38 Todesfälle infolge von Perforation, 6 infolge von Blutung und 8 durch Marasmus und sieht deshalb den tödlichen Ausgang bei der Krankheit als den häufigsten an. Sieht man sich jedoch diese Arbeiten etwas näher an, wird man schnell darüber klar, dass die auffallend hohe Mortalität auf der ganz besonderen Beschaffenheit des statistischen Materials beruht. Nur für einen ganz verschwindenden Teil nämlich ist die Statistik auf den eigenen Beobachtungen des Verfassers basiert; der Rest der Fälle ist aus der Literatur gesammelt, Collins aus der Zeit von 1825—1894, Oppenheimers 1841—1891. Oppenheimers Material (118 Patienten) stammt z. B. nicht weniger als von 70 verschiedenen Autoren, besteht also überwiegend aus Einzelmitteilungen und ganz natürlich werden diese wesentlich solche Fälle behandeln, die die eine oder andere Komplikation von Interesse und speziell die Perforation darbieten. Weit seltener trifft man diese letztere Komplikation denn auch in den grossen chirurgischen Einzelstatistiken; unter W. Mayos 188 Operationen wegen Ulcus duodeni ist auch nur in 10 Fällen die Perforation die Operationsindikation gewesen, d. h. in 5,3 pCt. Zum Vergleich mit Ulcus ventriculi kann angeführt werden, dass Harslöf die Perforationshäufigkeit bei dieser Krank-



heit auf 9 pCt.[1]) berechnet. In den grossen Sektionsstatistiken wird sie häufiger angegeben, durchschnittlich auf 15 pCt.

Die andere gefürchtete Komplikation bei Ulcus duodeni ist die Blutung. Ihre Häufigkeit wird, wie oben erwähnt, auf ungefähr 30 pCt. angegeben, also etwas niedriger als beim Magengeschwür, aber dafür soll die Duodenalhämorrhagie durchweg heftiger sein und ötter mortal enden als die von einem Ulcus ventric. herrührende Blutung. Es ist sehr schwierig, einen klaren Einblick in diese Verhältnisse zu bekommen, da hinreichend zuverlässige vergleichende Statistiken fehlen; aber soviel kann man doch mit Sicherheit sagen, dass die Gefahr bei Ulcus duodeni in keiner Weise so gross ist, dass sie als berechtigte Motivierung für die systematische operative Behandlung der englisch-amerikanischen Chirurgen von beinahe jedem Ulcus duodeni, das in ihren Gesichtskreis kommt, dienen kann. Die interne Behandlung ist und muss bei Ulcus duodeni die Normalmethode sein ganz wie beim Magengeschwür, die chirurgische nur ein Notbehelf, wo die interne versagt. . Unter meinen 10 operierten Pat. wird man alle die Indikationen (mit Ausnahme von Perforation, peritonealer Fälle und — vielleicht — schwer akuter Blutung) repräsentiert finden, die überhaupt zu einem operativen Eingriff bei Ulcus duodeni berechtigten:

1. Stenose (Fall 5 und 6).

2. Chronische Blutung, die einer rationellen inneren Behandlung nicht weicht. In dem vorliegenden Fall (2) hatte Pat. beträchtliche manifeste Blutungen; aber selbst, wenn es sich nur um eine okkulte Hämorrhagie handelt, die sich andauernd wiederholt, braucht man den Pat. nicht mit einer solchen Komplikation das Hospital verlassen zu lassen.

3. Wiederholte Anfälle von Pylorospasmus, eine Indikation für operativen Eingriff bei Ulcus duodeni, die ich früher nicht hervorgehoben gesehen habe, traten in einem Fall (3) unter so heftigen Formen auf, dass sie Lebensgefahr herbeiführten und damit schnelle Operation nötig machten. Bei zwei anderen Patienten war der Spasmus ein Moment, das wesentlich dazu beitrug, dass man sich für die chirurgische Behandlung entschied; bei dem einen Pat. (7) fanden sich gleichzeitig Symptome einer mechanischen Entleerungserschwerung (12 Stunden grosse Retention), bei dem andern (9) bestand eine Zeitlang schwere okkulte Blutung. In diesen beiden Fällen stellte sich der Spasmus während des Krankenhausaufenthaltes ein, während der Pat. sich in völliger Ruhe und auf strenger Schonungsdiät (Eier, Milchkur) befand. Tritt der Spasmus unter solchen

1) In den Jahren 1896 bis 1902 wurden im Kommunehospital in Kopenhagen 40 Ulcera perforantia ventriculi durch Operation oder Sektion nachgewiesen; im selben Zeitraum wurden im Kommunehospital 449 Patienten mit Ulcus ventriculi behandelt; daraus berechnet Harslöf die Perforationshäufigkeit auf 9 pCt.

Verhältnissen ein, wo man doch annehmen muss, dass das Geschwür die allergünstigsten Bedingungen hat, um in Ruhe zu kommen, kann man sich schwer denken, dass der Pat. draussen im Leben damit fertig werden kann, wo doch ganz andere Forderungen an seinen Magen und Darm gestellt werden.

4. Fälle (ohne die vorgenannten Komplikationen), wo das Resultat einer konsequent durchgeführten inneren Behandlung nicht befriedigt, oder wo es schnell zum Rezidiv nach der Behandlung kommt. Zu der letzten Kategorie gehören 3 Pat. (Nr. 1, 4 und 8 mit einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 90 Tagen), wo die alten Symptome sich kurze Zeit ($^1/_2$—2 Mon.) nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wieder einfanden. Ob man in solchen Fällen eine erneute innere Behandlung versuchen oder sich sofort zur Operation entscheiden soll, wird wesentlich von der sozialen Stellung des Pat. abhängen; erfordert diese anstrengende, körperliche Arbeit, während seine pekuniären Verhältnisse die Durchführung einer passenden Schonungsdiät erschweren, eventl. einen erneuten länger dauernden Krankenhausaufenthalt unmöglich machen, wird man eher zur Operation raten, als wo die äusseren Verhältnisse sich günstiger stellen.

Die Indikationen für den operativen Eingriff bei Ulcus duodeni sind also wesentlich dieselben wie bei Ulcus ventriculi. Doch findet sich bei letzterer Krankheit noch eine bedrohliche Komplikation, nämlich die Neigung in kankröse Degeneration überzugehen, die namentlich in der letzten Zeit ständig mehr und mehr von Seiten der Chirurgen zugunsten der operativen Behandlung des chronischen Magengeschwürs betont wird. Selbst wenn man den Eindruck hat, dass diese Gefahr beträchtlich übertrieben wird, so ist sie doch immer ein Moment, das man in Betracht ziehen muss, nicht bloss für die Wahl der Operationsmethode, sondern auch wenn es zwischen innerer oder chirurgischer Behandlung zu wählen gibt. Für das Duodenalgeschwür spielt die Möglichkeit dieser Komplikation kaum eine besondere Rolle, denn das Duodenalkarzinom scheint ein seltenes Leiden zu sein, ist auch von W. Mayo nur in 2 Fällen bei 188 Operationen wegen Ulcus duodeni beobachtet worden.

XXXII.

Aus der medizinischen Klinik in Würzburg.

Die klinische Verwertung der serologischen Untersuchungsmethoden bei der Tuberkulose.

(Calmettesche Reaktion, Agglutination, Ausflockung und Komplementbindung.)

Von

Hermann Lüdke und **Fritz Fischer.**

Die frühzeitige Erkenntnis der Erkrankung bildet in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten das erstrebenswerteste Ziel. Die Unterdrückung der typhösen Erkrankungen in verseuchten Bezirken ist nicht zum wenigsten durch die praktische Verwertung der Untersuchungsmethoden, die eine frühzeitige Diagnosenstellung ermöglichen, erreicht worden.

Die gleichen Bedingungen sind bei der Tuberkulose gegeben: Wird die Infektion in ihren Anfängen diagnostiziert, so ist die Möglichkeit einer frühzeitigen Isolierung der offenen Tuberkuloseformen vorhanden, und der Einzelfall kann der spezifischen Behandlung früh genug unterzogen werden.

Die Fortschritte, die zur Ausbildung einer frühzeitigen Diagnosenstellung der Tuberkulose gemacht wurden, sind überaus reichhaltig. Klinische Untersuchungsmethoden wetteiferten mit der Vervollkommung der radioskopischen Technik, mit der Tuberkulindiagnostik. Weniger Anerkennung haben sich die serodiagnostischen Untersuchungsmethoden bei tuberkulösen Erkrankungen bislang verschaffen können.

Forschen wir nach den Ursachen der klinischen Unzulänglichkeit der serologischen Untersuchungsmethoden bei der Tuberkulose, so stellen wir zunächst fest, dass in dem Anfangsstadium der tuberkulösen Erkrankung, insbesondere in einem abgekapselten tuberkulösen Herd, die Intensität der Giftproduktion nur eine geringgradige sein kann. Infolgedessen kann auch die Produktion spezifischer Reaktionssubstanzen, deren Nachweis für die Frühdiagnose von grösster Bedeutung wäre, nur in geringem Masse ausgebildet sein, und ebenso muss der biologische Nachweis gelöster Bazillensubstanzen in den Gewebsflüssigkeiten auf technische Schwierigkeiten stossen.

Ein weiteres Hindernis ist die grosse Verbreitung der tuberkulösen Affektion der Lungenspitzen, die dazu führt, dass wir auch bei klinisch Gesunden wiederholt positive Befunde spezifischer Reaktionskörper im Blutserum erheben können. Man wird somit öfter eine Differenz zwischen



klinischem Untersuchungsbefund und dem serologischen Reaktionsausfall feststellen können. Auf serologischem Wege ist es jedenfalls unmöglich, offene Tuberkulose von inaktiven Formen exakt zu differenzieren.

Wir haben fast sämtliche bekannten und wichtigen Methoden der Serodiagnostik in unseren Tuberkulosefällen auf ihre klinische Brauchbarkeit geprüft. Es waren: Die Calmettesche Kobrareaktion, die Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Antituberkulin, die Agglutinationsprobe und der von Stoerck angegebene Präzipitierungsversuch.

Bei der Auswahl der Fälle wurde zunächst so verfahren, dass für jede der Reaktionen Tuberkulöse jeglichen Stadiums auf die Brauchbarkeit der Probe untersucht wurden, dann mussten zur Prüfung der praktischen Verwertbarkeit dieser biologischen Methoden für die Frühdiagnose der Tuberkulose eine grössere Reihe von möglichst gleichartigen Fällen des ersten Stadiums zusammengestellt werden. Zudem wurde der Ausfall der Reaktionen mit Hinsicht auf die Schwere des Erkrankungsprozesses, der Temperatursteigerung, der aktiven Immunisierung beurteilt. Das Krankenserum wurde gleich nach der Blutentnahme in inaktiviertem Zustand verwertet. Die Darstellung der einzelnen Testobjekte wird bei der Ausführung der entsprechenden Untersuchungen hervorgehoben werden.

Die Calmettesche (1) Kobrareaktion wäre ein ideales diagnostisches Hilfsmittel für die Frühdiagnose der Tuberkulose, wenn der Ausfall der Reaktion, wie Calmette angab, im ersten Stadium der Lungentuberkulose stets ein positiver wäre. Nach Calmette kommen im Blutserum Tuberkulöser lezithinaktivierende Substanzen vor, die man, hauptsächlich im Anfangsstadium der Tuberkulose, zur Diagnose verwerten kann. Tritt hohes Fieber ein oder schreitet die Erkrankung fort, so verschwinden die lezithinaktivierenden Stoffe aus dem Blut.

Calmettes Reaktion beruht auf der Tatsache, dass das Kobragift, mit dem Serum eines an beginnender Tuberkulose leidenden Menschen vermischt, die Pferdeerythrozyten zur Auflösung bringt. Zum Versuch wird, da die roten Blutkörperchen des Pferdes dem Kobragift gegenüber fast stets gleich sensibel sind, eine auf 1 : 5000 verdünnte Lösung von Gift gewählt und 0,5 ccm dieser Lösung mit der gleichen Menge des zu untersuchenden inaktivierten Serums vermischt. Hinzu fügt man 1 ccm 5 proz. gewaschener Pferdeerythrozyten und verdünnt die Mischung mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Bei Zimmertemperatur wurde nach 2, 4, 6 und 12 Stunden das Resultat der Lyse notiert. 12 Stunden wurde als Zeitgrenze gewählt, da alle Sera nach 20—24 Stunden die Blutkörperchen auflösten.

Calmette erhielt von 117 Tuberkulosekranken bei 76 pCt. im ersten Stadium, bei 57 pCt. in Fällen des zweiten Stadiums und bei 70 pCt. von dem im dritten Stadium stehenden Patienten positive Versuchsergebnisse. Szabóky (2) erhielt bei einem weit geringeren Versuchs-



material in 100 pCt. im ersten Stadium und in 75 pCt. im dritten Stadium der Phthise positive Resultate. Pekanovich (3) konstatierte bei 38 nicht tuberkulösen Personen 10 mal (= 27,8 pCt.) eine positive Reaktion. Im ersten Stadium der Tuberkulose erzielte er in 89 pCt., im zweiten in 90 pCt. und im dritten Stadium in 60 pCt. positive Resultate.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf 86 Tuberkulöse, darunter 21 des ersten, 54 vom zweiten und 11 vom dritten Stadium. Hierzu kommen 10 Nichttuberkulöse. Die anamnestischen Erhebungen bei den Nichttuberkulösen ergaben eine tuberkulosefreie Vorgeschichte; es handelte sich um blühend aussehende, kräftige Menschen, die wiederholte Konjunktival- und Hautreaktion fiel negativ aus, und der physikalische Befund ergab vollkommen normale Verhältnisse. Dennoch fiel in vier Fällen die Kobrareaktion positiv aus; es trat komplette Hämolyse der Pferdeerythrozyten ein. Unter den 86 Tuberkulosefällen wiesen 69 eine positive Kobrareaktion auf, und zwar verteilten sich 17 positive Reaktionen auf das erste Stadium (von 21), 49 auf das zweite (von 54) und 3 auf das dritte Stadium (von 11).

Im grossen und ganzen stimmten darnach unsere Untersuchungsergebnisse mit denen von Szabóky und Pekanovich überein. Es muss zugegeben werden, dass im ersten Stadium der Tuberkulose in einer sehr grossen Zahl von Fällen ein positiver Ausfall der Reaktion vorkommt. Aber auch in den beiden anderen Stadien der Erkrankung — es handelt sich in unseren Fällen um Lungentuberkulose — ist ein fast gleich hoher Prozentsatz wie im ersten Stadium positiv. Bereits diese Feststellung muss den klinischen Wert der Reaktion herabsetzen. Eine weitere Einbusse ihres klinischen Werts erleidet die Kobrareaktion dadurch, dass bei 10 Nichttuberkulösen viermal ein positiver Ausfall der Probe festzustellen war.

Somit wäre es unzulässig, allein aus dem Ausfall der Calmetteschen Kobrareaktion einen Schluss auf die Art der Erkrankung zu machen. Aber auch der positive Ausfall der Probe im Verein mit manifesten klinischen Symptomen dürfte nur geringe praktische Wertigkeit beanspruchen. Deutet der klinische Befund, der positive Ausfall der Tuberkulinprobe auf eine tuberkulöse Erkrankung hin, so bedarf es keiner serologischen Reaktion mehr, die Diagnose zu bekräftigen. Hinzu kommt, dass nicht in allen Fällen die Probe positiv ausfiel, da von 86 Tuberkulosekranken nur 69 positive Reaktion aufwiesen und von 21 Kranken, die im ersten Stadium standen, nur 17 positiv reagierten.

Vergleichen wir den klinischen Wert der Calmetteschen Kobrareaktion mit dem anderer serologischer Methoden, so müssen wir die Kobrareaktion den unspezifischen Reaktionen zurechnen. Die Gruber-Widalsche Agglutinationsprobe ist eine spezifische Reaktion, da spezifische, im Verlaufe der Infektion entstandene Reaktionsprodukte auf das die Infektion verursachende toxische Agens einwirken. Ob aber im Blutserum



der Tuberkulösen, speziell im ersten Erkrankungsstadium, lezithinaktivierende Substanzen vorkommen, wissen wir nicht. Die Calmettesche Kobrareaktion sagt nur aus, dass im Anfangsstadium der Tuberkulose öfter ein positiver Ausfall der Reaktion festzustellen ist.

Wir haben uns überzeugt, dass auch andere als unspezifisch anzusprechende serologische Untersuchungsmethoden im Frühstadium der Tuberkulose nur geringen klinischen Wert beanspruchen dürfen. Zu diesen Methoden war die von Stoerk zuerst angegebene Ausflockungsreaktion zu rechnen.

Stoerk (4) erhielt bei der Mischung tuberkulöser Sera mit Phenol, Resorzin oder aus Bazillen gewonnenem Lipoid in den meisten Fällen eine charakteristische Ausflockung, während die Sera von gesunden Menschen, die in derselben Weise behandelt waren, unverändert blieben.

Wir wandten zu unseren Prüfungen die folgende von Stoerk angegebene Methodik an: Getrocknete und gut zerriebene Tuberkelbazillen zu etwa $^1/_2$ g wurden in 200 ccm destilliertem Wasser aufgeschwemmt und im Scheidetrichter gut durchgeschüttelt. Darauf wurde einige Mal mit Aether gut extrahiert, der Rückstand des abgeheberten Aetherextrakts in Methylalkohol gelöst und dann durch allmähliches Zusetzen $^1/_2$ proz. karbolisierter Kochsalzlösung (0,875 pCt.) in dieser emulgiert. Nach Störks Vorschrift wurde nun $^1/_4$ ccm Serum mit $^1/_2$ ccm des Reagens im Spitzgläschen gut vermischt und bei 37° aufgehoben. Sehr oft schon nach 12stündigem Verweilen im Brutofen, oder erst nach weiterem 10stündigen Aufenthalt bei Zimmertemperatur war bei positivem Ausfall der Reaktion ein feinkörniger Niederschlag zu sehen, der allmählich sich auf dem Boden des Gläschens zusammenballte. Das Serum wurde 10 bis 12 Stunden nach der letzten Mahlzeit entnommen, da nach fetthaltiger Nahrung (Milch z. B.) öfter ein positiver Ausfall der Probe konstatiert wurde. Stoerk konstatierte in 75 pCt. aller Tuberkulöser einen positiven Ausfall der Reaktion.

Wir prüften die Stoerksche Ausflockungsreaktion in 55 Fällen von Tuberkulose nach, zudem wurden 8 tuberkulosefreie Personen untersucht. 7 der Tuberkulosefreien, bei denen weder physikalisch, noch röntgenologisch, noch durch die Tuberkulinproben der Nachweis irgend welcher tuberkulöser Veränderungen festzustellen war, zeigten einen negativen Ausfall der Probe, nur 1 Fall reagierte mit einer deutlichen Ausflockung. Von 13 dem Frühstadium angehörenden Patienten wiesen 9 einen positiven Ausfall der Reaktion auf, von 28 Individuen, die der zweiten Phase zuzurechnen waren, reagierten 20 positiv und von den restierenden, zum dritten Stadium zu zählenden 14 Patienten zeigten alle einen positiven Reaktionsausfall. Insgesamt wiesen 43 Tuberkulöse von 55 Untersuchten eine positive Stoerksche Reaktion auf.

Die Anzahl unserer Prüfungen mag vielleicht eine nicht ganz genügende gewesen sein. Stoerk gab selbst zu, dass ein positiver Ausfall



der Ausflockungsreaktion auch im Beginne anderer Infektionskrankheiten vorkommen könnte. So konstatierten wir in einem von Tuberkulose vollkommen freien Fall einer Typhuserkrankung eine deutlich positive Reaktion. Auch bei Urämie, Diabetes, fortgeschrittenem Karzinom beobachtete Stoerk positive Ausschläge. Somit kann die Reaktion nicht als eine spezifische gedeutet werden. Die Ausflockungsreaktion rangiert demnach in gleicher Linie mit der Calmetteschen Kobrareaktion, nur scheint der positive Ausfall der Stoerkschen Probe in einer etwas grösseren Zahl von Fällen positive Resultate zu liefern. Ebenso wie die Kobrareaktion wäre die Ausflockungsprobe also als ein Adjuvans neben den übrigen diagnostischen Hilfsmitteln zur frühzeitigen Erkenntnis der Tuberkulose anzusehen und gegenüber Chlorose, Dyspepsien, Neurasthenie, die ja vielfach differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind, gut verwertbar. Unzulässig wäre es aber, allein auf den positiven Ausfall der Ausflockungsreaktion die Diagnose stellen zu wollen.

So brauchbar sich die Agglutinationsreaktion bei einzelnen akuten Infektionen, dem Typhus, der Bazillenruhr z. B., bewährt hat, so geringen Anspruch auf praktische Verwertbarkeit ergibt diese serologische Methode bei chronischen Infektionskrankheiten, insbesondere der Tuberkulose.

Die Bestrebungen, diese Serumreaktion auch bei tuberkulösen Erkrankungen einzuführen, stiessen zunächst auf die Schwierigkeit, dass die Tuberkelbazillen sich in der Kultur in schwerlöslichen, festen Verbänden finden.

Arloing (5) stellte die in der Nährflüssigkeit gleichmässig verteilten, homogenen Bazillenkulturen dar, die nach seinen und Courmonts (6) Angaben durch tuberkulöses Serum agglutiniert wurden. Behring (7) und Koch (8) ersetzten dann die schwer zu beschaffenden homogenen Kulturen durch Emulsionen getrockneter und fein zerriebener Bazillen. Wir haben bei unseren Agglutinationsprüfungen tuberkulöser Sera die Behringsche Emulsion verwandt. Davon fielen 33 pCt. auf das erste Stadium, 47 pCt. auf das dritte und 20 pCt. auf das zweite Stadium. Von zwölf tuberkulosefreien jüngeren Personen, bei denen die genaueste Untersuchung keinen Verdacht auf etwa bestehende tuberkulöse Affektionen aufkommen liess, wiesen nur drei einen positiven Ausfall der Agglutinationsprobe mit der Behringschen Emulsion auf. Der positive Ausfall der Reaktion in den einzelnen Stadien der Lungentuberkulose ist aus folgender Tabelle zu entnehmen.

		S.
I.	18 +	33
II.	14 +	20
III.	39 +	47
S.	71 +	100

Wir stellten somit fest, dass im Frühstadium der Lungentuberkulose die Agglutinationsreaktion relativ weniger häufig nachzuweisen ist als im



zweiten und dritten Stadium. Es stehen diese Beobachtungen im Gegensatz zu den Angaben R. Kochs, der besonders bei den im ersten Stadium erkrankten Phthisiker ein höheres Agglutinationsvermögen feststellte. Die Schwere der Erkrankung, der Fiebergrad haben keinen erkennbaren Einfluss auf die Intensität der Reaktion; in einzelnen Fällen wurde bei hohem Fieber, bei schwerstem Krankheitszustand die Reaktion vermisst. Durch Injektionen von Kochschem Alttuberkulin wurde in manchen Fällen der Agglutinationstitre erhöht. Mit dieser Steigerung des Agglutinationsvermögens ging jedoch nicht die Besserung der Krankheit parallel. Im Gegenteil wurde in sieben Fällen trotz erhöhtem Agglutinationswert nach einer Injektionskur ein progredienter Verlauf der Tuberkulose festgestellt. Es stimmt diese Beobachtung mit den Feststellungen bei anderen, akuten Infektionen, wie z. B. dem Abdominaltyphus, überein, wo auch bei ungünstigem, schwerstem Krankheitsverlauf sehr hohe Agglutinationswerte verzeichnet werden konnten.

Von besonderer Bedeutung für den praktischen Wert der Probe war der positive Ausfall der Agglutinationsreaktion in vier Fällen, bei denen durch die Sektion ein Fehlen jeglicher tuberkulöser Veränderungen festgestellt wurde. In einem Fall von multipler Sklerose agglutinierte das Serum noch in einer Verdünnung von 1 : 20, in einem Fall von Carcinoma ventriculi bei 1 : 10, bei inkompensierter Mitral- und Aorteninsuffizienz bei 1 : 30, und in einem Fall von Typhus bei 1 : 20.

Somit kann der Agglutinationsprobe bei Tuberkulose eine diagnostische Bedeutung nicht zuerkannt werden. Arloing und Courmont empfahlen die Reaktion als das zuverlässigste Mittel zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Nach unsern Erfahrungen fehlt jedoch in einer beträchtlichen Zahl von Fällen des ersten Stadiums der positive Reaktionsausfall. Die Annahme, dass der positive Reaktionsausfall bei scheinbar Gesunden mit Sicherheit latente Tuherkulose andeute, entbehrt jeden klinischen Wertes. Zudem fanden wir in Uebereinstimmung mit anderen Autoren auch bei tuberkulosefreien Individuen positive Ausschläge.

Es lag nun die Möglichkeit vor, dass die Agglutinine nicht im Serum der Tuberkulose aufgespeichert waren, sondern an die roten Blutkörperchen oder die Leukozyten gebunden sein konnten.

Diese Möglichkeit führte C. Spengler (9) dazu, vergleichende Untersuchungen über den Gehalt des tuberkulösen Blutserums an Agglutininen anzustellen, indem er nicht nur das Serum, sondern auch die Erythrozyten auf ihre Fähigkeit zu agglutinieren, untersuchte. Spengler will nachgewiesen haben, dass der Sitz der Tuberkulose-Immunkörper der künstlich gegen Tuberkulose immunisierten Menschen oder Tiere bzw. der autoimmunisierten Menschen nicht das Blutserum ist. Die Hauptproduktions- nnd Anhäufungsstätten sind die Blutzellen. Wir haben Spenglers Angaben nachgeprüft; hinzu kämen noch die unter der



Leitung von Lüdke vorgenommenen Untersuchungen Yamamotos (10), der in 32 Fällen Blutkörperchen und Blutserum der Tuberkulösen auf seinen Agglutiningehalt untersuchte.

Das Blut zu den Versuchen wurde durch Stich in den Finger des Menschen aseptisch entnommen, im Verhältnis von 1 : 10 in 0,85 pCt. karbol. physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen. Nach sofortigem Zentrifugieren wurde das Serum abdekantiert[1], hierauf den ausgeschleuderten Zellen 18 Tropfen 0,2 pM. erythrozytenlösender Formalinlösung zugesetzt und nochmals zentrifugiert, um von Leukozyten und Blutplättchen befreite Erythrozyten zu gewinnen. Als Testobjekt wurde Behrings Tuberkelbazillenemulsion verwandt.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen war, dass in allen Fällen von Tuberkulose die gelösten Erythrozyten zur Präzipitatbildung in der Tuberkelbazillenemulsion führten. Diese Resultate würden zugunsten der Spenglerschen Behauptung sprechen. Zur Kontrolle der Richtigkeit unserer Versuchsergebnisse stellten wir die gleiche Reaktion mit dem Blut von Patienten an, die wegen anderer Krankheiten in klinische Behandlung gekommen waren. Auch hier ergab die Agglutination mit der Erythrozytenlösung in allen Fällen ein positives Ergebnis. Auch mit dem Blut von vier gesunden Personen wurde eine Wiederholung in der Bazillenemulsion erhalten.

Wir ziehen auf Grund dieser Versuchsresultate somit die Schlussfolgerung, dass nicht die Erythrozyten die Träger der Agglutinine sein können.

Durch die früheren Untersuchungen Lüdkes (11) wurde erwiesen, dass die Komplementbindungsreaktion bei tuberkulösen Erkrankungen sich nicht als klinisch verwertbare Probe bewährt hat. Wir wollen hier nicht weiter auf die Technik der Reaktion eingehen, sondern lediglich die Versuchsresultate mit Hinsicht auf die Diagnose der Tuberkulose besprechen.

Im ganzen wurden von uns 85 Lungentuberkulöse untersucht, von diesen ergaben 51 eine positive Komplementbindungsreaktion. Hinzukamen 7 Lupöse, die sämtlich positiv reagierten, und 6 Fälle von Knochen-, bzw. Gelenktuberkulose, von denen 5 eine positive Probe aufwiesen.

Von 32 Patienten, die klinisch nachweisbar nicht an Tuberkulose erkrankt waren, gaben 31 Sera keine Hemmung der Lösung, nur in einem einzigen Fall war ein zweifelhaftes Resultat festzustellen. Die Tuberkulosefreiheit dieser Personen war zudem durch den negativen Ausfall der Tuberkulinreaktionen in der Mehrzahl der Fälle mit Sicherheit erwiesen.

61 tuberkulöse Patienten waren vor der Antituberkulinbestimmung mit Kochschem Alttuberkulin behandelt worden; hiervon ergaben 42 eine positive Komplementbindungsreaktion. Von 24 nicht spezifisch behandelten Kranken wiesen 9 Antituberkulin im Blut auf. In diesen nicht mit

Tuberkulin vorbehandelten Fällen, in denen Antituberkulin nachgewiesen wurde, handelte es sich um offene Tuberkulosen vorgeschrittenen Stadiums.

Ein greifbarer Zusammenhang zwischen Antituberkulingehalt und Fieber bei den Tuberkulösen war nicht festzustellen. Ebensowenig war eine Beziehung zur Schwere der Erkrankung erkenntlich, sowohl bei progredienten wie bei mehr gutartigen Formen wurde Antituberkulin nachgewiesen. Als Antikörper mit antitoxischen oder antiinfektiösen Qualitäten können diese Reaktionssubstanzen nicht bezeichnet werden, denn bei einem deutlich nachweisbaren Antituberkulingehalt des Blutserums kann die Erkrankung fortschreitenden Charakter tragen, und in anderen Fällen, in denen sich kein Antituberkulin nachweisen liess, zeigte die Krankheit merkliche Heilungstendenz.

Von Bedeutung war, was von Citron und Lüdke bereits früher hervorgehoben wurde, dass ein Antituberkulingehalt besonders nach Tuberkulininjektionen zu konstatieren war. Wir fanden wiederum, dass ganz besonders in den Fällen Antituberkulin im Serum von Tuberkulösen nachzuweisen war, in denen die Tuberkulininjektionen reaktionslos oder fast ohne jede stärkere Reaktion vertragen wurden. Sehr oft wurde beobachtet, dass in den Fällen, in denen schon nach der ersten oder zweiten Tuberkulininjektion eine starke Reaktionsäusserung eintrat, auch sehr oft kein Antituberkulin im Blutserum zu finden war. Danach schiene ein gewisser kausaler Zusammenhang zwischen der Unempfindlichkeit gegen Tuberkulininjektionen und dem Antituberkulingehalt des Bluts von Tuberkulösen zu bestehen. In den Fällen, in denen eine Bindung und Absättigung des Tuberkulins von Antituberkulin im Serum möglich war, wurde die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulininjektion meist als herabgesetzt oder erloschen gefunden.

Nach den Tuberkulinkuren kann der Antituberkulingehalt des Serums gesteigert vorgefunden werden; so verfügen wir über mehrere Fälle, in denen vor der Tuberkulininjektion kein Antituberkulin festgestellt wurde, und nach den so gut wie reaktionslos vertragenen Tuberkulininjektionen ein beträchtlicher Antikörpergehalt im Serum zu finden war.

In 7 Lupusfällen, die mit Tuberkulin behandelt waren, wurde siebenmal ein positiver Ausfall der Reaktion konstatiert. In früheren Untersuchungen (4 Lupusfälle) fanden wir kein Antituberkulin im Blutserum. In diesen Fällen war die spezifische Therapie nicht eingeleitet worden. Diese Beobachtungen stimmen mit den Angaben anderer Autoren (Stoerk) gut überein. Wir müssen annehmen, dass die Lokalisation der Tuberkulose in der Lunge prägnantere Veränderungen im Serum hervorruft als die Lokalisation in der Haut.

Für die Frühdiagnose der Lungentuberkulose eignet sich die Komplementbindungsreaktion nicht. Von 23 Tuberkulösen ersten Stadiums wiesen 13 einen positiven Ausfall der Probe auf. Im zweiten Stadium war ebenfalls in einer erheblichen Zahl von Fällen eine positive



Reaktion festzustellen, erst im dritten Stadium verminderte sich die Zahl der positiven Reaktionen.

Es liessen sich somit mittels des Komplementbindungsverfahrens spezifische Reaktionssubstanzen im tuberkulösen Blutserum nachweisen. Am häufigsten findet man das Antituberkulin im Serum der mit Tuberkulin injizierten Phthisiker. Beziehungen zwischen dem Antituberkulinnachweis und der Schwere der Infektion bestehen nicht. Eine praktische Bedeutung hat die Anwendung des Komplementbindungsversuchs bei Tuberkulose deshalb nicht, da die Versuchsanordnung für praktische Zwecke zu kompliziert und zu umständlich ist, ebensowenig eignet sich die Methode für die Zwecke der Frühdiagnose der Lungentuberkulose.

Ueber die praktische Verwertbarkeit der serologischen Untersuchungen für die Frühdiagnose der Lungentuberkulose gibt die bestehende Tabelle Auskunft, in der die Serumprüfungen bei 34 Tuberkulösen angestellt wurden. Und zwar wurden 10 Fälle des ersten Stadiums, 13 des zweiten und 11 vom dritten Stadium untersucht.

Stadium	Kobrareaktion	Agglutination	Ausflockung	Komplementbindung
I.	9 + (10)	6 + (10)	9 + (10)	5 + (10) (injizierte Fälle)
II.	10 + (13)	7 + (13)	11 + (13)	6 + (13) (5 injizierte, 1 nicht injizierter Fall)
III.	3 + (11)	8 + (11)	11 + (11)	8 + (11) (6 injizierte, 2 nicht injizierte Fälle)

Die Calmettesche Kobrareaktion und die von Stoerck angegebene Methode der Ausflockung boten somit die meisten positiven Ausschläge im Frühstadium der Tuberkulose. Dennoch können wir beide Reaktionen nicht als absolut spezifische anerkennen, da ein positiver Ausfall bei ihrer Verwendung auch im zweiten und dritten Stadium und bei nicht tuberkulösen Erkrankungen wiederholt festzustellen war.

Bei einer Kritik der praktisch wichtigen Ergebnisse der serologischen Tuberkulosediagnostik scheidet zunächst der Faktor der Spezifität der Antikörperwirkungen vollkommen aus. Wir gewinnen ferner durch die serologischen Untersuchungen bei der Tuberkulose ebensowenig wie durch die Tuberkulindiagnostik ein klinisch verwertbares Kriterium für das Vorhandensein einer aktiven Tuberkulose. Und nur in den wenigsten Fällen vermag die Feststellung einer Steigerung der Produktion bestimmter Reaktionssubstanzen im Immunisationsprozess gegen die Tuberkelbazillen Aufschluss über die Tendenz zur Ausheilung des tuberkulösen Krankheitsprozesses zu geben.

Es wäre vollkommen verfehlt, auf Grund des positiven Ausfalls einer oder auch mehrerer serologischer Reaktionen die Diagnose zu stellen. Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen müssen wir jedenfalls eine



klinische Verwertung dieser Reaktionen unbedingt ablehnen, da die Anstellung mancher Probe zu zeitraubend und umständlich und alle Methoden die Spezifität der Wirkungsweise vermissen lassen.

Literatur.

1) Calmette, Deutsche med. Wochenschrift. 1908. No. 40. — 2) Szobóky, Budapesti Orvosi Ujság. 1909. Nr. 11. — 3) Pekanovich, Deutsche med. Wochenschrift. 1910. Nr. 4. — 4) Stoerk, Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XXI. 1908. — 5) Arloing, Compt. rend. ac. scienc. T. 126. 1898. — 6) Arloing und Courmont, Compt. rend. ac. scienc. T. 127. 1898. — 7) v. Behring, s. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorg. Bd. 4. Teil 2. — 8) Koch, s. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorg. Bd. 4. Teil 2 u. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. XXVII. Nr. 48. — 9) C. Spengler, Deutsche medizin. Wochenschr. Jahrg. XXXIV. Nr. 38. — 10) Yamamoto, Ueber Agglutination bei Tuberkulose. Dissert. Würzburg. 1910. — 11) Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 15 u. 16.



XXXIII.

Aus der III. medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Baron A. v. Korányi).

Ueber die Bestimmung des Gesamtmageninhaltes.

Von

Dr. **Arnold Galambos.**

In der Pathologie des Magens steht die motorische Funktion im Vordergrunde. Die Motilitätsstörungen haben viel wichtigere Bedeutung als die Sekretionsstörungen, da die letzteren — ohne die geringsten Beschwerden — hochgradig bestehen können, während grössere Motilitätsstörungen stets zu bedeutenden Beschwerden führen.

Zwischen der Grösse des Magens und seiner motorischen Funktion besteht kein direkter Zusammenhang, denn es sind grosse Magen mit guter Motilität (Megalogastria), und es kommt auch vor, dass die Motilitätsstörungen im ersten Stadium — wo die hypertrophische Magenwand die Hindernisse noch überwinden kann — zu keiner bedeutenderen Ektasie geführt haben. Schreiber betonte schon 1877 die Wichtigkeit der Stauung gegenüber der der Ektasie. So äussert sich auch Rosenbach, der die Bestimmung der Magengrösse nicht nur für unmöglich, sondern auch für überflüssig erklärte. Dieser Ansicht sind auch Kussmaul, Oser, Naunyn usw.; folglich kann die durch die physikalischen Methoden festgestellte Grösse des Magens als Mass der motorischen Leistungsfähigkeit nicht betrachtet werden. Mit Hilfe der einfachen physikalischen Untersuchungsmethoden (ohne funktionelle Untersuchung) kann die motorische Insuffizienz nur dann nachgewiesen werden, wenn über dem leeren Magen die Magenluftblase oder ein Plätschern nachweisbar ist. Derart kann man sich zwar über das Vorhandensein der motorischen Insuffizienz überzeugen, ihr Grad und Grund kann jedoch nur mit Hilfe der funktionellen Magenuntersuchung festgestellt werden.

Es sind bereits zahlreiche Methoden zur Bestimmung der motorischen Funktion empfohlen worden. Diese grosse Zahl allein beweist schon, dass keine dieser Methoden einwandfrei ist. Unter denen wird am meisten die Methode von Leube angewendet, die auch als verlässlichste zu betrachten ist. Auf demselben Prinzip stehen auch Riegel und Boas bei dem Probefrühstück, und aus denselben Gründen empfiehlt Boas bei hochgradiger motorischer Insuffizienz sein Probeabendessen.



Der gemeinsame Fehler dieser Methoden besteht darin, dass, wenn sich der Magen inzwischen schon entleert hat, zur Entscheidung einer normalen oder erhöhten Motilität, wie auch zur Prüfung der sekretorischen Verhältnisse eine neuere Untersuchung vorgenommen werden muss.

Die Klempererscho und Mathieu-Hallotsche Oelmethoden sind praktisch unverwertbar. Die Ewald-Siewersche Salolprobe kann auch in der Huberschen Modifikation nur als wenig empfindlich bezeichnet werden. Dasselbe gilt auch für die Winternitzsche Jodipinprobe. Die Sörensen-Brandenburgsche Methode ist schon ihrer Kompliziertheit wegen dem alltäglichen Gebrauch kaum zugänglich.

Gegenüber diesen besitzen einen entschiedenen Vorteil die auf der „Restbestimmung" basierenden Methoden, für deren Typus die Mathieu-Remondsche genannt werden kann. Dieses Verfahren beruht darauf, dass man von dem Mageninhalt eine beliebige Quantität mit der Sonde heraushebert, den zurückgebliebenen Mageninhalt mit einer bekannten Menge Wasser verdünnt und gleichmässig vermengt, und aus diesem verdünnten Mageninhalt wieder eine Portion heraushebert; nun bestimmt man die Azidität des unverdünnten und des verdünnten Mageninhaltes und aus dem Verhältnis der beiden die Menge des zurückgebliebenen Mageninhaltes.

Es sei „a" die Azidität des unverdünnten, „b" die des mit bekannter (300 ccm Wasser) Flüssigkeitsmenge verdünnten Mageninhaltes, „x" die Menge des zurückgebliebenen Mageninhaltes, dann ist $a \cdot x = (300 + x)\,b$, woraus $x = \frac{300 \cdot b}{(a-b)}$.

Die motorische Funktion des Magens kann man mit dieser Methode direkt nicht bestimmen, sondern nur den Gesamtinhalt desselben. In den meisten Fällen ist aber der Gesamtinhalt in direktem Zusammenhang mit der Motilität.

Eine Ausnahme bildet die Hypersekretion. Im Falle der Hypersekretion könnte nämlich der Magen den fraglichen Inhalt grösstenteils schon in den Darm hineingepresst haben und trotzdem erhalten wir mit der Methode der Restbestimmung eine bedeutende Menge Mageninhalts, welcher eventuell aus reinem Magensaft besteht. Darum empfiehlt H. Elsner in Fällen von Hypersekretion die Bestimmung des Trockenrückstandes. Elsner fand nämlich, dass der Mageninhalt eine Stunde nach dem Ewald-Boasschen Probefrühstück nicht mehr als 100 ccm beträgt. Normalerweise erhielt er Werte zwischen 30—100 ccm. Wenn der Gesamtinhalt mehr als 200 ccm, der Trockenrückstand weniger als 100 ccm beträgt, beweist das eine Hypersekretion.

Ein anderer Fehler der Mathieu-Remondschen Methode ist, dass sie bei Fällen von Achylia gastrica und Anazidität unbrauchbar ist. P. Cohnheim behebt diesen Fehler dadurch, dass er zur Verdünnung eine Flüssigkeit von bestimmter Azidität benützt, und rechnet den zurück-



gebliebenen Mageninhalt nach dem Prinzip der Mathieu-Remondschen Methode aus der Azidität der zur Verdünnung verwendeten Lösung und aus deren Aziditätsverminderung aus. Die zur Verdünnung benutzte Lösung (300 ccm) multipliziert mit ihrer Azidität (A_2 beispielsweise 50) aequale zur Verdünnung benutzte Lösung + zurückgebliebener Mageninhalt (x) multipliziert mit der Azidität nach der Verdünnung (A_3, beispielsweise 20); wenn die originale Gesamtazidität (A_1) Null war, so ist $300 \,.\, 50 = (300 + x)\, 20$ und $x = \frac{300.30}{20}$, während wenn die originale Azidität z. B. 10 war, dann $x = \frac{300.30}{10}$, da $x = \text{qu}\,\frac{A_2 - A_3}{A_3 - A_1}$.

Die Mathieu-Remondsche Methode hat sich aber, abgesehen von den Fällen der Hypersekretion und Anazidität, bisher kaum in der Praxis eingebürgert. Mehrere Forscher (Schüle, Bartenstein, Prym usw.) halten die Methode für unverlässlich wegen der — ihrer Meinung nach — genau nicht durchführbaren Verdünnung, andere (Oppler, H. Elsner, P. Cohnheim) halten sie wieder für gut und brauchbar.

Schüle liess Milch von bekannter Menge und Azidität in den leeren Magen hinein und erhielt mittelst der sofort darauffolgenden Restbestimmung nur in 4 Fällen von 13 richtige Werte. Schüle beobachtete ferner bei Tieren mit Duodenalfistel, dass beim Heben und Sinken des Trichters durch die Fistel Flüssigkeit — wenn auch in geringer Menge — herausfliesst.

Bartenstein hält die Mathieu-Remondsche und die sämtlichen übrigen, auf demselben Prinzip beruhenden Methoden deshalb für unbrauchbar, weil sie davon ausgingen, dass der zurückgebliebene Mageninhalt, trotz der verschiedenen Azidität der verschiedenen Mageninhaltsportionen, mit dem ausgeheberten Mageninhalte gleiche Azidität besitzt.

Nach Prym ist der Hauptfehler der Methode, dass die Azidität des Mageninhaltes ungleich ist, das eingeführte Wasser sich mit dem Mageninhalte ungleich mengt, und während der Mischung eine Portion davon in das Duodenum übergeht. Prym hält es für richtiger, vollständig exprimieren zu lassen und dann den residualen Mageninhalt aus der erhaltenen Menge des zurückgebliebenen Mageninhaltes approximativ zu bestimmen.

Dem Prinzip Mathieu-Remond folgt Strauss in seinem Verfahren, indem er das spezifische Gewicht des Mageninhaltes vor und nach einer Verdünnung mit 100 ccm Wasser bestimmte. Die Empfindlichkeit dieser Methode hängt von der Empfindlichkeit des Aräometers ab, während bei dem Verfahren von Goldschmidt, der die Verdünnung mit 50 ccm Wasser ausführt und nachträglich wieder zu 50 ccm Wasser soviel von dem unverdünnten Mageninhalte zusetzt, bis dasselbe spezifische Gewicht erreicht wird, die Empfindlichkeit des Aräometers keine Rolle spielt.

Die ersten Forscher, die vor Mathieu-Remond dieses Verdünnungsprinzip folgten, waren Tappeiner und Jaworsky, die mit einer Salz-, und später Moritz, der mit einer Zuckerlösung arbeiteten.



Die Mathieu-Remondsche Restbestimmung kann teils wegen des richtigen physikalischen Aufbaus und der raschen und leichten Ausführbarkeit, teils, weil sie über die Sekretions- und Motilitätsverhältnisse durch eine einzige Untersuchung genaue Auskunft gibt, für die beste funktionelle Untersuchungsmethode betrachtet werden.

Dass die Einwendungen von Bartenstein, Schüle und Prym übertrieben sind, beweist die nebenstehende Tabelle.

Dass die von Grützner, K. Sick usw. unzweifelhaft nachgewiesene Schichtenbildung und die dadurch bedingte nicht ganz gleichmässige Vermengung wirklich besteht, wird auch durch meine Untersuchungen des in einigen Fällen in zwei oder mehreren Portionen fraktioniert ausgeheberten Mageninhaltes bestätigt. Die Ungleichheit der Vermengung macht aber bezüglich der Azidität kaum einige Prozente aus. Erhebliche Differenzen können den Verdacht auf solche Momente lenken, die der Vermischung mechanische Hindernisse machen (Sanduhrmagen, grösseres Karzinom, andere Tumoren, Gastritis mit vielem Schleimgehalt).

Es sind also in der Azidität gewöhnlich keine erheblichere Differenzen; andererseits wird der Mageninhalt — welcher zwar durch Aspiration gewonnen mehr oder weniger geschichtet sein kann — durch die Verdünnung und die damit verbundene Vermischung gleichmässig verteilt.

Bei hochgradiger Hypersekretion kann eine sehr erhebliche Schichtenbildung vorhanden sein. Der frisch sezernierte Magensaft mengt sich nämlich nicht mit dem festen Mageninhalt, folglich ist in solchen Fällen die Bestimmung des Gesamtinhaltes aus der Menge der festen Bestandteile (s. u.) vollkommen falsch, dagegen führt das Mathieu-Remondsche Verfahren — gerade in diesen Fällen — zu gänzlich exakten Resultaten. In einem Falle betrug die Azidität 94 und 92; die nach der Verdünnung erhaltene Gesamtazidität der drei Portionen 33, 33, 33. Die Menge der festen Bestandteile betrug aber in den 160 ccm Mageninhalt 24 ccm, während in 460 ccm verdünnten Mageninhalt 74 ccm. Nach Mathieu-Remond war der Gesamtinhalt 325 ccm; und da ich den ganzen verdünnten Mageninhalt herausbebern konnte und die Azidität in allen drei Portionen dieselbe war, entsprach die Menge 325 ccm der Wirklichkeit; hingegen hätten wir durch die Bestimmung mittelst der festen Bestandteile ganz falsche Resultate erhalten.

Dass die Homogenisation eine genaue ist, kann man leicht beweisen, wenn man die verschiedenen Portionen nach der Verdünnung und Vermischung einzeln aufhebt und titriert. Dieses einfache, und die ganze Frage erleuchtende Vorgehen — wie ich nachträglich erfuhr — wurde schon auch von P. Cohnheim für den Beweis des richtigen gleichmässigen Verteilens gebraucht.

Wenn wir den verdünnten Mageninhalt in 2—3 Portionen geteilt ausbebern und darauf achten, möglichst den grössten Teil des Mageninhaltes herauszubekommen (250—300 ccm), und wenn die Azidität der einzelnen



Fall	Menge des Mageninhaltes ccm	Menge der festen Bestandteile ccm	Gesamtazid. (Phenolphthalein)	Menge der Verdünnungsflüssigkeit (Wasser) ccm	Die Menge des verdünnten Mageninhaltes ccm	Menge der festen Bestandteile ccm	Menge der fest. Bestandteile nach Magenwaschung ccm	Gesamtazid. (Phenolphthalein)	Die Menge des Gesamtmageninhaltes nach Mathieu-Remond ccm	berechnet aus den festen Bestandteilen ccm	nach Magenwaschung ccm
1	86	23	90 94	300	260	11	—	14 14	140	141	—
2	54	26	64	300	300	35	—	18 18	158	149	—
3	25	15	55	300	220	9	—	2 2,5	38	46	—
4	200	105	42	300	275	27	—	7 7,5	262	268	—
5	200	65	78	300	310	22	—	24 26	341	296	—
6	50	28	86	300	310	32	—	13 16	113	116	—
7	20	10	46	300	100	7	25	7	74	70	84
8	100	52	82 79 74	300	170	28	—	22 23	220	231	—
9	30	15	70 82	300	75	10	—	18 19	125	136	—
10	184	115	12,5	300	200	18	—	1,5 1,5	225	236	—
11	25	8	57	300	300	3,5	—	1,5 1,5	33	36	—
12	15	4	50	300	220	4	—	3,5 3,5	37	37	—
13	350	124	76	300	280	17	—	15 17	420	412	—
14	35	17	53	300	270	38	—	17 17,5	177	163	—
15	45	5	44	300	275	4	—	7 8	108	93	—
16	105	20	63	300	230	1	—	1,5 2,0	113	112	—
17	70	35	32	300	260	38	—	8,5 8,5	179	188	—
18	130	56	83 79	300	285	17	—	5 6	167	176	—
19	100	35	106 107 103	300	280	21	—	17 17 19	162	177	—
20	40	71	90 97 78	300	250	6	—	7,5 7,5 8,5	70	69	—
21	75	51	74	300	150	19	—	7 9	142	147	—
22	55	35	47 48	300	270	35	7	7 8	111	127	121
23	27	12	47	300	280	12	—	4 5	59	58,5	—
24	80	45	52	200	200	8	—	5 6	115	103	—
25	30	12	50	300	310	32	—	11 11,5	114	127	—
26	55	40	72 73	300	290	60	8	18 18	155	169	149
27	60	22	90 98	300	160	7	—	13 13	108	101	—
28	450	76	170	300	340	28	—	19 20	554	537	—
28	68	20	47 43	300	215	7	—	3 3	89	102	—
30	75	44	76 72	300	200	32	—	15 16 16	156	179	—

Portionen vollkommen oder nahezu dieselbe ist, dann können wir durch Verallgemeinerung konzedieren, dass die Azidität der zurückgebliebenen kleineren Portion des verdünnten Mageninhaltes von der Azidität der herausgeheberten ersten und zweiten, oder ersten, zweiten und dritten usw. Portionen des Mageninhaltes — die ja den grössten Teil desselben ausmachen — nicht viel abweichen kann. Selbstredend, wenn die Azidität der einzelnen Portionen des verdünnten Mageninhaltes nicht gleich ist, kann auch die Azidität des zurückgebliebenen Mageninhaltes nicht bestimmt werden; in solchen Fällen ist also die Homogenisation misslungen. Die gleichmässige Vermischung wird durch das 3—4malige Senken und Heben des Trichters ausgeführt, wodurch die Vermengung eigentlich in dem Trichter und nicht in dem Magen zustande kommt; dabei soll der Patient ruhig und gleichmässig atmen, und sich von jedem Pressen und Anstrengen fernhalten. Ob die andere Hand während dieser Zeit über die Magengegend eine reibende oder massierende Bewegung ausübt oder nicht, ist ziemlich irrelevant.

Ich benutzte in meinen Gesamtmageninhalts-Bestimmungen noch eine andere Methode, welche mit den mittelst der Mathieu-Remondschen Methode erhaltenen Werten zumeist auffallend übereinstimmende Resultate lieferte. Die zwischen den zwei Methoden bestehenden Differenzen bewegen sich um 5—10 pCt.; folglich sind diese Resultate, wenn wir das Ziel und die Umstände dieses Verfahrens beachten, wenigstens als befriedigend zu betrachten.

Ich bestimmte den Gesamtmageninhalt mittelst der Messung der festen Bestandteile. H. Elsner folgerte aus der nach 24stündigem Stehen erhaltenen absoluten Menge der — durch Magenwaschung erhaltenen — festen Bestandteile des gesamten Mageninhaltes direkt auf die Motilität. Aber dieses Verfahren kann nur sehr grobe, approximative Werte geben, und ausserdem ist das Verfahren noch durch die Magenwaschung mit mehreren Litern Wasser erschwert und für den Patienten unangenehm, und auch das Sedimentieren von mehreren Litern Wasser kann in so engen Zylindern — wo das Abmessen von einigen Kubikzentimetern noch möglich wäre — schwerlich durchgeführt werden.

Zu meinen Untersuchungen sind erforderlich: die Menge des herausgeheberten (möglichst grosse Menge) Mageninhaltes, die Menge der festen Bestandteile nach 24stündigem Stehen, die Gesamtmenge des verdünnten und in mehreren Portionen aufgefangenen Mageninhaltes und die Gesamtmenge der festen Bestandteile (nach 24stündigem Stehen). Nehmen wir an, dass die mittelst der Magensonde erhaltene Menge des Mageninhaltes 200 ccm, und die nach 24stündigem Stehen zu Boden gesetzte Menge der festen Bestandteile 105 ccm beträgt, die Menge nach der Verdünnung mit 300 ccm Wasser 275 ccm, und die wieder in 24 Stunden zu Boden gesetzte Menge 27 ccm beträgt, dann ist — wenn der nach der Matthieu-Remondschen Methode erhaltene residuale Mageninhalt 62 ccm war — $275 : 27 = 362 : x$, und $x = 36$; 36 ccm ist also der gesamte zurückgebliebene feste Mageninhalt; da aber das Verhältnis zwischen dem festen und dem gesamten



unverdünnten Mageninhalte 200 : 105, ist 200 : 105 = x : 36; der Wert von x = 68, und der Gesamtmageninhalt 200 + 68 = 268 ccm; während also der Gesamtmageninhalt nach Mathieu-Remond 262 ccm beträgt, ist die mittelst der festen Bestandteile — nach meiner Methode — bestimmte Menge des Gesamtmageninhaltes 268 ccm. Der Gedankengang ist also wie folgt: aus der Menge der festen Bestandteile des Mageninhaltes nach der Verdünnung wird erst die Menge der gesamten zurückgebliebenen festen Bestandteile, und dann aus diesen — auf Grund des zwischen den flüssigen und festen Bestandteilen bestehenden Verhältnisses — der diesen festen Bestandteilen entsprechende Gesamtmageninhalt ausgerechnet.

Es ist selbstverständlich, dass die Vorbedingung dieses Verfahrens in der Kenntnis des auf Grund der Mathieu-Remondschen Methode berechneten Gesamtmageninhaltes besteht. Wenn aber der nach der Mathieu-Remondschen Methode erhaltene Wert des zurückgebliebenen Mageninhaltes z. B. statt der richtigen 80 ccm nur 60 ccm wäre, würde bei der Berechnung keine grössere Fehlerquelle entstehen, denn der Unterschied ist zwischen 380 ccm und 360 ccm viel kleiner, als zwischen 80 und 60 ccm. Die übereinstimmenden Resultate dieser zwei voneinander unabhängigen und auf vollständig verschiedenem Prinzip aufgebauten Methoden beweisen nicht nur das, dass die Mathieu-Remondsche Methode gut, brauchbar und kontrolliert ist, sondern auch das, dass die Vermischung genaue Resultate gibt, nicht nur betreffs der Azidität, sondern auch betreffs der festen Bestandteile (selbstredend gleich nach der Vermischung, bevor noch eine Sedimentierung entstehen könnte).

Ich bestimmte den Gesamtmageninhalt in einzelnen Fällen auch mittels einer dritten Methode, die hier erhaltenen Werte stimmten auch mit den mittels der zweiten jetzt besprochenen Methode erhaltenen überein. Das Verfahren gleicht dem zweiten, es wird nur hier ausser der Verdünnung mit 300 ccm Wasser noch eine Magenwaschung vorgenommen, und aus dem Werte der — nach 24 stündigem Stehen erhaltenen — festen Bestandteile wird dann auf Grund des zwischen den gesamten und festen Mengen bestehenden Verhältnisses die Menge des zurückgebliebenen Gesamtmageninhaltes bestimmt.

Diese dritte Methode beweist die Richtigkeit meiner Annahme, nach welcher nicht nur die Azidität, sondern auch das Verhältnis der festen Bestandteile des zurückgebliebenen Mageninhaltes dem Werte, den ich nach der Verdünnung mit 300 ccm Wasser erhielt, gleich ist, da die durch Rechnung bestimmte Menge der gesamten festen Bestandteile mit der nach Magenwaschung erhaltenen wirklich übereinstimmte. Alle 3 Methoden wurden an derselben Person derart ausgeführt, dass der nach der Ausheberung zurückgebliebene Mageninhalt nach der Verdünnung mit 300 ccm Wasser in 2—3 Portionen aufgefangen wurde, dann die auch jetzt noch zurückgebliebene, schon verdünnte Mageninhaltsportion mittels einer Magenwaschung gänzlich herausgewaschen.



Die bisherigen Forscher entleerten den Magen eine Stunde nach dem Probefrühstück. Wenn wir aber aus der Bestimmung des Gesamtmageninhalts auf die motorische Tätigkeit des Magens folgern wollen, dann wird es um so genauer und bestimmter ermöglicht sein, je später die Ausheberung geschieht. Nach einer Stunde ist die Differenz zwischen der Mageninhaltsmenge eines sich normal oder eines sich verlangsamt entleerenden Magens bedeutend geringer als nach $1^1/_2$ Stunde. Es wäre noch besser, die Ausheberung nach 2 Stunden auszuführen, doch in dieser Zeit wäre schon ein Magen mit Normomotilität, noch mehr mit Hypermotilität entleert, und die aus einem hypomotorischen Magen gewonnene Menge könnte schon sogar für die Untersuchung ungenügend sein. Hingegen ist die erhaltene Menge für den Zweck der Untersuchung nach der Magenentleerung nach $1^1/_2$ Stunde noch hinreichend, immerhin schon so wenig, dass die Differenz zwischen den bei normo- und hypomotorischem Magen erhaltenen Werten eine bedeutende ist, und daher der erhaltene Wert als ein direkter Maassstab für die Magenentleerungsgeschwindigkeit dienen kann. $1^1/_2$ Stunde ist der richtige Zeitpunkt, wo man sich durch eine einzige Untersuchung von den Verhältnissen der motorischen und sekretorischen Tätigkeit des Magens überzeugen kann.

Zusammenfassung.

Bei dem Ewald-Boasschen Probefrühstück wird der Magen nach 90 Minuten entleert. Zwecks der Bestimmung des Gesamtmageninhaltes wird die Mathieu-Remondsche Methode angewendet. Für Kontrolle der gleichmässigen Vermischung muss der verdünnte Mageninhalt womöglich in grosser Menge und immer wenigstens in 2 Portionen geteilt ausgehebert und jede für sich titriert werden. Die Richtigkeit des Wertes des zurückgebliebenen Mageninhaltes kann man (ausgenommen die Fälle von Hypersekretion) mit der von mir empfohlenen und auf Grund der Bestimmung der Menge der festen Bestandteile beruhenden Methode kontrollieren, event. auch mit der Menge der nach Magenwaschung erhaltenen gesamten festen Bestandteile. Der erhaltene Wert ist ein direkter Maassstab für die motorische Tätigkeit. Mit Hilfe dieser Methode wird es ermöglicht, sich durch eine einzige Untersuchung von dem Verhältnis der Sekretion und Motilität sowohl bei Normo- wie auch bei Hypomotilitäten, oft auch bei den selteneren Hypermotilitäten zu überzeugen.

Literatur.

A. Hesse, Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 23, 24. — Leube, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 33. I. — I. Boas, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 28. — Mathieu, Traité des maladies de l'estomac et de l'intestin. — H. Elsner, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 25. — P. Cohnheim, Zentralbl. f. inn. Med. 1904. Nr. 25. — Oppler, Allgem. med. Zentralztg. 1895. Nr. 35, 36. — Schüle, Arch. f. Verdauungskrankh. 14. Bd. 6. — Bartenstein, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 33. — Prym, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 90. — K. Sick, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 88. — E. Goldschmidt, Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 13.



XXXIV.

Einfache Massstäbe für die normale Herzgrösse im Röntgenbilde.

Von

Prof. Dr. **Levy-Dorn** (Berlin), und Dr. **S. Möller** (Hamburg).
Leitender am Rudolf Virchow-Krankenhaus.

(Mit 2 Textfiguren.)

Die Zuverlässigkeit, mit welcher es gelingt, die Herzgrösse mittels Röntgenstrahlen zu bestimmen, hat veranlasst, die normalen Herzmasse und ihre Abhängigkeit von physiologischen Bedingungen, insbesondere von der Körpergrösse, dem Körpergewicht, dem Geschlecht und Alter in Zahlen tabellarisch festzulegen. Man hat in der Tat auf diese Weise eine brauchbare Grundlage geschaffen, Abweichungen von der Norm leichter als früher erkennen zu können. Aber nicht ohne Recht wird die Notwendigkeit des Gebrauchs von Tabellen als Umständlichkeit in der Praxis empfunden.

Es hat daher der eine von uns[1]) den Versuch gemacht, die Tabellen durch einfachere Mittel zu ersetzen. Ein Vergleich der normalen Herzlänge mit der rechten Faust derselben Person ergab, dass im Mittel die Herzlänge etwas weniger beträgt, als das $1^1/_2$fache der Faust. Ausserdem konnte mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Summe von Handbreite und Länge der ersten Phalanx des Mittelfingers als ein der normalen Herzlänge ungefähr entsprechendes Mass genannt werden.

Die bisherigen Erfahrungen stützten sich nur auf ein kleines Material. Wir haben daher die Ergebnisse durch eine grössere Zahl von Messungen zu prüfen und zu sichern gesucht.

Wir untersuchten 175 Erwachsene, d. h. über 20 Jahre alte Personen und 50 jüngere Leute. Unter den Erwachsenen befanden sich 99 Männer und 76 Frauen. Die Jugendlichen waren meist weiblichen Geschlechts. Die gesamte Zahl der neuen Beobachtungen beläuft sich also auf 225. Dazu kommen 30 Fälle von früher.

Wir wollen hier nochmals betonen, dass wir nur für die Röntgen-Silhouette des Herzens Vergleichsgrössen suchen, nicht für die Masse

1) Levy-Dorn, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 44.

des lebenden Herzens selbst, welche uns auch durch die besten Untersuchungsmethoden (Orthodiagraphie, Fernaufnahme) nicht ganz sicher erschlossen werden. Wir verweisen diesbezüglich auf eine frühere Arbeit von Levy-Dorn[1]).

Bestimmung der Massstäbe.

1. Die Faust: Die rechte Hand des zu untersuchenden Patienten wird so zur Faust zusammengeballt, dass das Interphalangealgelenk des Daumens möglichst genau auf das erste Interphalangealgelenk des Zeigefingers zu liegen kommt. Der Abstand zwischen der Ulnarseite des Metakarpophalangealgelenk des kleinen Fingers und dem Rücken des Interphalangealgelenks des Daumens wird, und zwar am besten mittels Schubleere gemessen. (Vergl. Fig. 1.)



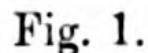

Fig. 1.



Fig. 2.

2. Summe von Handbreite und Länge der ersten Phalanx des Mittelfingers rechts („Phalanx-Handbreite"). Als Handbreite soll der Abstand der Metakarpophalangealgelenke des Zeigefingers und kleinen Fingers bei gestreckten Fingern gelten. Die erste Phalanx lässt sich in den zur Faust zusammengehaltenen Fingern leicht erkennen, weil dann die Knöchel gut hervortreten.

Es wäre für den Praktiker freilich bequemer, wenn er jede Rechnung umgehen könnte. Wir kennen aber keinen Teil des Körpers, der für den Vergleich mit dem Herzen diesen Vorteil bietet. Andererseits ist

1) Levy-Dorn, Zur zweckmässigen Untersuchung der Brust mittels Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 35—37.

die von uns geforderte Rechnung so primitiv und sind die messenden Körperteile so leicht zugänglich, dass keine nennenswerte Anforderung an den Untersucher herantritt. Zudem ist die Faust für unsere Zwecke gleichsam prädestiniert, weil bereits der Anatom gewöhnt ist, nach ihr die Herzgrösse zu beurteilen.

Die Phalanx-Handbreite kann übrigens ohne besondere Rechnung annähernd dadurch einheitlich dargestellt werden, dass man die entsprechende Phalanx der linken Hand an das Metakarpophalangealgelenk der rechten Hand gleichsam als Fortsetzung der Handbreite heranbringt. (Vergl. Fig. 2.)

Schwankungen der orthodiagraphischen Masse und unserer Massstäbe bei Gesunden.

Wie zu erwarten war, stimmen die von uns geprüften Massstäbe bei gleich grossen Personen nicht vollständig überein. Dasselbe gilt aber auch für die orthodiagraphisch gefundenen Vergleichswerte. Und zwar beträgt der Unterschied zwischen Maximum und Minimum (nach den Tabellen von Dietlen und Groedel berechnet) bei Gesunden 2—3 cm, wenn man verschiedene gleich grosse Personen mit einander vergleicht.

Wir müssen daher Schwankungen, welche sich in dieser Grössenordnung halten, auch bei unseren Massstäben hinnehmen.

Dieselbe Betrachtung gilt, falls man die untersuchten Personen nach anderen Gesichtspunkten wie die Körpergrösse zusammenstellt, etwa nach dem Körpergewicht und dem Alter.

Die folgenden Tabellen beweisen, dass sich unsere Massstäbe in gedachter Hinsicht, soweit wir nachgeprüft haben, im wesentlichen so verhalten, wie die Längen der Herz-Röntgenogramme.

Schwankungen der Massstäbe bei verschiedenen Körpergrössen.

Tabelle 1.

Es schwankten beim Vergleich verschiedener Männer über 20 Jahre von einer

Körpergrösse von	die Faustgrösse um	die Phalanx-Handbreite um	die Herzlänge nach Dietlen berechnet um	Zahl der Untersuchten
146—154,5	—	0,9	2	2
155—164,5	2,5	2,2	3	35
165—174,5	2,3	1,9	3	53
175—185	1,7	0,9	2,8	10

Tabelle 2.

Es schwankten beim Vergleich verschiedener Frauen von einer

Körpergrösse von	die Faustgrösse um	die Phalanx-Handbreite um	die Herzlänge nach Dietlen berechnet um	Zahl der Untersuchten
145—154,5	1,6	1,6	1,2	22
155—164,5	2,1	2,3	3,3	45
165—174,5	1,2	2,7	1,2	13



Tabelle 3.

Es schwankten beim Vergleich Jugendlicher (meist Mädchen) von einer

Körpergrösse von	die Faustgrösse um	die Phalanx-Handbreite um	die Herzlänge nach Dietlen berechnet um	Zahl der Untersuchten
145—154,5	1,3	2,1	1,4	11
155—164,5	1,8	**3,2**	2,2	16
165—175,5	1,8	1,8	2,9	12

Die Durchschnittsgrösse der Massstäbe und ihr Vergleich mit den Herzlängen im Orthodiagramm.

Wir haben die Durchschnittswerte des 1½fachen der Faust- und der Phalanx-Handbreite in erster Linie mit den orthodiagraphischen Herzlängen (nach Dietlen) bei Personen von verschiedener Körpergrösse gegenübergestellt und fanden, dass unsere Werte in der Regel noch nicht 1 cm grösser waren, als die Herzlänge. Die genauen Zahlen finden sich in den folgenden Tabellen:

Tabelle 4.

Unterschied zwischen der 1½fachen Faust- und der Herzlänge.

Körpergrösse	bei Männern über 20 Jahre	bei Frauen über 20 Jahre	Jugendliche unter 20 Jahren (meist Mädchen)
145—154,5	—	13.7—12,8 = **0,9**	13,3—12,4 = **0,9**
155—164,5	15,0—14,0 = **1,0**	13,9—13,3 = **0,6**	13,8—13,2 = **0,6**
165—174,5	15,3—14,2 = **1,1**	14,2—13,6 = **0,6**	15,1—13,2 = **1,9**
175—185	15,9—14,9 = **1,0**	—	—

Die kleinsten Unterschiede fanden sich also bei Frauen, die grössten Unterschiede bei den hochaufgeschossenen Kindern. Im Durchschnitt betrugen die Unterschiede bei den Männern 1,0 cm, bei Frauen 0,7 cm, bei Jugendlichen 0,8 cm.

Tabelle 5.

Unterschied zwischen Phalanx-Handbreite und Herzlänge.

Körpergrösse	Männer über 20 Jahre	Frauen über 20 Jahre	Jugendliche unter 20 Jahren (meist Mädchen)
145—154,5	14,8—13,4 = **1,4**	13,4—12,8 = **0,6**	13,3—12,4 = **0,9**
155—164,5	14,6—14,0 = **0,6**	13,7—13,3 = **0,4**	13,6—13,2 = **0,4**
165—174,5	15,0—14,2 = **0,8**	14,3—13,6 = **0,7**	14,8—13,2 = **1,6**
175—185	15,5—14,9 = **0,6**	—	—

Auch hier fanden sich bei den hochaufgeschossenen Jugendlichen die grössten, bei den erwachsenen Frauen die kleinsten Unterschiede. Die absoluten Werte gleichen einigermassen denen des 1½fachen der Faust, sind aber meist ein wenig geringer. Sie betrugen im Durchschnitt bei Männern 0,9 cm, bei Frauen 0,6 cm, bei Jugendlichen 1,0 cm.



Aenderung der Phalanx-Handbreite mit dem Körpergewicht.

Tabelle 6.

Es betrug die Phalanx-Handbreite bei **Männern** über 20 Jahre von einem

Körpergewicht von kg	im Minimum	im Maximum	im Durchschnitt	Differenz zwischen Max. u. Min.	Zahl der Untersuchten
50—54	13,7	14,7	14,4	1	7
55—59	14,1	15,9	14,8	1,8	27
60—64	13,9	16,0	14,8	2,1	26
65—69	14,1	15,8	15,1	1,7	17
70—74	15,0	16,0	15,4	1	12
75—79	15,6	15,9	15,8	1,3	4
80—85	15,1	15,9	15,5	0,8	4

Tabelle 7.

Die Phalanx-Handbreite der **Frauen** über 20 Jahre betrug bei einem

Körpergewicht von kg	im Maximum	im Minimum	im Durchschnitt	Differenz zwischen Max. u. Min.	Zahl der Untersuchten
40—44	13,1	12,8	12,9	0,5	3
45—49	14,3	12,6	13,3	1,7	12
50—54	14,7	12,7	13,5	2	17
55—59	14,4	13,0	13,6	1,4	15
60—64	15,0	12,8	14,0	2,2	14
65—69	15,1	13,2	14,0	1,9	10
70—74	14,5	13,7	14,1	0,8	2
75—79	14,2	13,9	14,1	0,3	2
80—85	15,2	—	15,2	—	1

Tabelle 8.

Die Phalanx-Handbreite der **Jugendlichen** unter 20 Jahren (meist Mädchen) betrug bei einem

Körpergewicht von kg	im Minimum	im Minimum	im Durchshnitt	Differenz zwischen Max. u. Min.	Zahl der Untersuchten
40—44	14,2	12,2	13,1	2	3
45—49	13,7	12,2	13,0	1,5	5
50—55	14,3	12,9	13,5	1,4	8
55—59	15,4	13,5	14,4	1,9	8
60—64	15,0	13,3	14,1	1,7	9
65—69	15,2	14,8	15,0	0,4	2
75—79	15,6	14,2	15,0	1,4	2

Man sieht, wie im allgemeinen die Phalanx-Handbreiten mit dem Körpergewichte zunehmen. Die genaue Grösse der Zunahme lässt sich aus den Tabellen nicht bestimmen, da die Anzahl der Untersuchten in den einzelnen Gruppen gering und dabei noch sehr verschieden ist. Wir dürfen uns daher auch nicht wundern, dass einmal der Massstab bei einer grösseren Körperschwere im Durchschnitt etwas weniger betrug, als bei der benachbarten leichteren Gruppe.



Dasselbe Ergebnis liefert auch die Ordnung der Herzlängen nach dem Körpergewicht, wie sie z. B. Dietlen für erwachsene Männer zusammengestellt hat. Diese sei zum Vergleich beigefügt.

Tabelle 9.

Es betrug bei erwachsenen Männern von einem

Körpergewicht von kg	die Herzlänge nach Dietlen	die Phalanx-Handbreite
50—54	13,5	14,4
55—59	14	14,8
60—64	14,1	14,8
65—69	14,5	15,1
70—74	14,8	15,4
75—79	15,5	15,8
80—85	15,3	15,5

Die obenstehende Nebeneinanderstellung der Herzlängen und Phalanx-Handbreiten zeigt wieder, dass unser Massstab nur unbedeutend grösser ist, als die normale Herzlänge, eine Tatsache, welche wir bereits oben bei der Gruppierung nach Körpergrössen kennen gelernt haben.

Zunahme der Massstäbe mit der Körpergrösse bei demselben Körpergewicht.

Die Herzlänge wächst weniger stark mit der Körperlänge, wenn man in seiner Rechnung nur Personen von demselben Körpergewicht in Betracht zieht, als wenn man das Körpergewicht unberücksichtigt lässt. Eine Stichprobe (für die Phalanx-Handbreite) spricht dafür, dass sich unsere Massstäbe im wesentlichen ebenso verhalten.

Tabelle 10.

23 Männer von einem Körpergewicht von 60—63 kg hatten bei einer

Körperlänge	eine Phalanx-Handbreite	Zahl der Untersuchten	Phalanx-Handbreiten ohne Rücksicht auf die Körperschwere
155—164	14,5	10	14,6
165—174	14,8	10	15
175—181	15,0	3	15,5

Herzbreite: Wir verstehen im Röntgenogramm unter Herzbreite die Summe der grössten Abstände der linken und rechten Herzkonturen von der Medianlinie. Nach Berechnung des einem von uns (Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 44) beträgt dieselbe im Durchschnitt 1,1 cm weniger, als die Herzlänge.



Zusammenfassung.

Unsere Messungen beweisen, dass wir in der 1½fachen Faust, wie in der Phalanx-Handbreite der untersuchten Person einen brauchbaren Massstab für die Grösse des gesunden Herzens haben, und zwar betragen die Massstäbe etwas — durchschnittlich nicht ganz 1 cm[1]) — mehr, als die Herzlänge. Unsere Massstäbe ändern sich, soweit untersucht wurde, unter den gleichen Verhältnissen in derselben Weise, wie die Herzlängen und gelten für Männer und Frauen, Erwachsene und Jugendliche.

Zum Schluss seien die einzelnen Zahlen unserer Messungen angefügt, und zwar sind der Reihe nach die Männer, Frauen und Jugendlichen, nach der Körpergrösse geordnet, zusammengestellt:

Männer über 20 Jahre.

Nr.	Name.	Grösse cm	Alter	Gewicht kg	Faust cm	Hand-breite cm	Phalanx I digiti III cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Phalanx digiti III und Handbreite cm
1	Grolski	153,5	27	52	10,2	7,9	6,5	5,2	14,4
2	Elsner	154	41	58	10,3	8,6	6,7	5,2	15,3
3	Jungnickel	155	27	51	8,7	7,4	6,1	4,7	13,7
4	Malinazek	155,5	23	59	9,7	8,2	6,4	5,1	14,6
5	Somm.r	158	25	57,5	9,8	8,0	6,1	4,9	14,1
6	Lademit	158,5	25	59,5	9,9	7,8	6,4	5,0	14,2
7	Erlt	158,5	31	—	9,9	8,3	6,2	5,0	14,5
8	Jacob	158,5	35	56	10,3	8,0	6,3	5,0	14,3
9	Schulze	159	46	60	9,9	8,1	6,5	5,2	14,6
10	Lange	160	21	63	9,2	8,0	6,3	4,8	14,3
11	Palsch	160	28	55,8	9,8	8,2	6,3	5,3	14,5
12	Dräge	160	25	68	10,9	8,7	6,3	5,3	15,0
13	Röhricht	160	20	58,3	9,6	8,3	6,3	5,2	14,6
14	Klasa	160	22	52,3	10,5	7,7	6,2	4,9	13,9
15	Lipporza	160,5	20	56	9,5	8,8	6,4	5,0	15,2
16	Hartmann	160,5	21	57	10,2	8,5	6,6	5,2	15,1
17	Kosin	162	22	65	9,0	7,9	6,1	4,9	14,0
18	Reimann	162	31	61,5	10,3	8,3	6,3	5,1	14,6
19	Soltyziak	162,5	27	60,4	10,1	8,5	6,4	4,9	14,9
20	Lech	162,5	41	57	10,5	8,6	6,6	5,2	15,2
21	Fiebig	163	23	74,2	11,2	9,0	6,9	5,5	15,9
22	Fielsch	163	27	64,5	10,4	7,9	6,0	5,0	13,9
23	Herrmann	163	21	56,5	10,8	8,5	6,9	5,4	15,4
24	Michaelis	163	31	59,8	10,0	8,1	6,4	5,2	14,5
25	Boese	163	42	60	10,4	8,5	6,7	5,3	15,2
26	Callies	163	25	62	10,2	8,2	6,3	4,9	14,5
27	Heese	163,5	20	61	10,2	8,2	6,1	5,0	14,3
28	Goldschmidt	163,5	23	—	10,6	8,7	6,6	5,4	15,3
29	Nowak	163,5	28	56	10,4	8,2	6,6	5,2	14,8
30	Champagner	163,5	25	60	9,7	7,7	6,8	5,0	14,5
31	Rosenfeld	164	40	62	9,4	8,1	6,5	4,8	14,6
32	Grein	164	20	56,5	10,3	8,4	6,8	5,5	15,2

1) Die Phalanx-Handbreite ergab meist noch etwas geringere Werte, als das 1½fache der Faust, so dass man von ihr nur einen kleinen Betrag abzuziehen braucht, um die Herzlänge zu bestimmen.



Nr.	Name	Grösse cm	Alter	Gewicht kg	Faust cm	Hand-breite cm	Phalanx I digiti III cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Phalanx digiti III und Handbreite cm
33	Neumann	164	20	50	10,4	8,1	6,3	5,1	14,4
34	Glimsch	164	35	58	10,4	8,4	6,4	5,2	14,8
35	Cohn	164,5	28	60	10,2	8,3	6,1	5,0	14,4
36	Potrikus	164,5	23	57	9,8	8,4	6,7	5,2	15.1
37	Ermann	164,5	28	58	10,3	8,5	6,7	5,4	15,2
38	Deichsler	165	22	54	9,5	8,0	6,3	5,1	14,3
39	Nowicki	165	23	55,9	10,3	8,2	6,6	5,4	14,8
40	Buhring	165	28	68	10,0	8,8	6,8	5,1	15,6
41	Pape	165	25	58	9,4	8,0	6,4	5.1	14.4
42	Schulz	165,5	38	62,5	10,7	9,0	7,0	5.5	16.0
43	Prinz	165,5	23	62	10,3	8,5	6.5	5,4	15.0
44	Kurunetz	165,5	20	61,6	9,7	8,1	6,5	5,0	14,1
45	Winkelmann	166	23	59,2	9,7	7,8	6,4	5,0	14,2
46	Adam	166	31	59,3	9,8	8,0	6.4	5,2	14,4
47	Rubin	166	20	57	9,9	8,3	6,6	5,2	14,7
48	Schäfer	166,5	33	60	10,5	8,4	6,4	5,1	14,8
49	Werkowitsch	168	24	56,9	9,4	8,1	6,8	5,2	14,9
50	Giese	168	28	61,7	10,7	8,8	6,6	5,5	15,4
51	Binkowski	168	25	66,7	9,4	8,0	6,1	4,9	14,1
52	Finke	168	28	51,5	10,7	8,5	6,2	5,1	14,7
53	Bereitt	168	21	74	10,7	8,8	6,7	5,2	15,5
54	Teuber	168	20	61,5	9,6	8,4	6,6	5,0	15,0
55	Durra	168,5	23	58,5	9,9	8,2	6,2	5,0	14,4
56	Otto	169	23	60	10,0	8,4	6,4	5,1	14,8
57	Lauganke	169	24	63,7	9,9	8,3	6.3	5,0	14,6
58	Gehrt	169,5	19	62	10,1	8,6	6,4	5,2	15,0
59	Oertwig	169,5	20	67,5	10.5	8,3	6,7	5.4	15,0
60	Erhardt	169,5	35	72	10,9	8,5	7,0	5,4	15,5
61	Laukan	170	25	87	10,4	8,6	6,7	5,3	15,3
62	Biehl	170	20	66,3	11,0	9,0	6,4	5,4	15.4
63	Kranzfeld	170	22	68	10.4	8,3	6,5	5,2	14.8
64	Schmidt	170,5	31	67,5	10.5	8,3	6,3	5,1	14,6
65	Schiffer	170,5	35	70	10,8	8,7	6,9	5.6	15,6
66	Heese	171	35	75	10,7	9,2	6,7	5,6	15,9
67	Lesinski	171,5	25	67,5	11,5	9,2	6,6	5,4	15,8
68	Wanzke	171,5	33	70	10,2	8,6	6,7	5,6	15,3
69	Schroeder	171,5	26	63	10,2	8,1	6,5	5,2	14,6
70	Durch	171,5	21	59,5	9,3	7,9	6,7	5,2	14,6
71	Barrink	171,5	20	68	10,8	8,5	7,0	5,5	15,5
72	Schroeder	172	20	66	9,9	8,5	6.4	5,0	14,9
73	Berk	172	35	68,6	10,4	8,9	6,7	5,4	15,6
74	Siering	172	35	84	10,2	8,9	7,0	5,4	15,9
75	Hartensen	172,5	24	71	10,7	8,6	6,7	5,3	15,3
76	Malscher	172,5	36	71	9,8	8,2	6,8	5,3	15,0
77	Scholz	172,5	26	65	9,6	8,1	6,4	5,0	14,5
78	Niewisch	172,5	37	70,5	10,2	8,4	7,1	5,4	15,5
79	Reglow	172.5	34	82	10,4	8,3	6.8	5,6	15,1
80	Jemming	173	24	65,2	10,5	8,6	6,6	5,3	15,2
81	Bär	173	29	60	10,2	8,6	6,5	5,3	15,1
82	Blankenstein	173,5	23	75	11,0	9,2	6,6	5,2	15,8
83	Bremer	173,5	52	65	10,0	8,4	7,0	5,6	15,4
84	Willauer	174	24	71,8	9,8	8,3	6.9	5,6	15.2
85	Reiss	174	21	63	9,4	7,9	6,5	5,2	14,4
86	Train	174	53	66,1	10,3	8,3	6,7	5,4	15,0
87	Fischer	174	25	72,2	10,8	9,2	6,8	5,5	16,0
88	Seeger	174	30	72	9,8	8,4	6,9	5,4	15,3
89	Hahn	174,5	24	54,5	9,2	7,7	6,7	4,8	14.4



Nr.	Name.	Grösse cm	Alter	Gewicht kg	Faust cm	Handbreite cm	Phalanx I digiti III cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Phalanx I digiti III und Handbreite cm
90	Weiss	175	30	64	10,5	8,2	6,6	5,3	14,8
91	Bauschmann	175	26	82	10,5	8,9	6,8	5,4	15,7
92	Henning	175,5	23	79,6	10,5	8,6	7,0	5,6	15,6
93	Scheibke	175,5	26	58,5	10,7	9,3	6,6	5,5	15,9
94	Mann	176,5	30	70	11,0	9,0	6,9	5,6	15,9
95	Jambow	177	23	60,5	10,4	9,0	6,5	4,9	15,5
96	Pollschon	177	22	63	10,3	8,6	6,7	5,4	15,3
97	Tassler	178	22	58	10,4	8,6	6,8	5,3	15,4
98	Bambach	181	26	60	10,9	8,5	7,3	5,5	15,8
99	Molsk	185	27	74	11,0	8,3	7,2	5,5	15,5
				Frauen über 20 Jahre.					
1	Viehbauer	144,5	42	47	9,2	7,4	6,1	4,7	13,5
2	Brandt	146,5	28	48	9,4	7,3	5,7	4,4	13,0
3	Knoop	147	21	56,8	9,3	7,3	5,7	4,4	13,0
4	Heene	147,5	30	56	9,2	7,8	6,1	5,0	13,9
5	Schlick	149	58	64,3	8,6	7,3	6,5	4,6	13,8
6	Gruppe	149	25	48	9,2	7,5	6,0	4,7	13,5
7	Ludke	150	20	50	9,3	7,0	5,8	4,3	12,8
8	Raumke	150	24	52,5	9,0	7,5	6,1	4,6	13,6
9	Siebert	150	26	60	8,9	7,1	5,7	4,4	12,8
10	Sitz	150,5	23	68,8	9,4	7,7	5,9	4,8	13,6
11	Hamann	151	22	47,9	9,0	7,2	5,8	4,1	13,0
12	Neubauer	151	26	43,6	8,3	6,8	5,9	4,5	12,7
13	Wagner	151,5	20	58,5	9,5	7,5	6,3	4,7	13,8
14	Jenschileus	152	20	52,3	9,9	8,0	6,1	5,1	14,1
15	Klemke	152	20	49	9,7	7,8	6,1	5,1	13,9
16	Onske	152,5	36	55	9,3	7,5	6,1	4,8	13,6
17	Lehmann	152,5	23	60	9,0	7,4	5,9	4,6	13,3
18	Madron	153	26	43	8,8	6,9	5,9	4,6	12,8
19	Thomas	153,5	22	45	9,5	8,1	6,2	4,6	14,3
20	Rokowski	154	31	61	9,2	7,8	6,0	4,9	13,8
21	Herten	154	32	54,4	9,1	7,5	6,3	5,1	13,8
22	Foest	154,5	22	60	8,9	7,9	6,2	4,7	14,1
23	Trohnero	155	20	60	9,3	7,6	5,9	4,6	13,5
24	Rebendunst	155	23	52,5	9,3	7,9	5,7	4,6	13,6
25	Utwark	155,5	27	63	10,0	7,8	6,1	4,8	13,9
26	Adler	155,5	37	51	8,9	7,2	5,8	4,8	13,0
27	Greibsch	155,5	20	46	8,8	7,2	5,9	4,6	13,1
28	Schittke	156	73	78	9,5	7,6	6,3	5,1	13,9
29	Gerber	156	35	48,7	9,3	7,2	6,0	4,7	13,2
30	Eberhard	156	20	63	9,8	8,6	6,9	5,3	14,9
31	Mannowsky	156	20	52	9,8	7,5	6,4	4,8	13,9
32	Rode	156	20	47	8,9	6,9	5,7	4,6	12,6
33	Kerf	156	22	57	9,6	7,9	6,2	4,8	14,1
34	Bennewitz	156	20	57,4	9,3	7,3	6,0	4,8	13,3
35	Spiller	157	20	48,3	8,3	6,8	6,1	4,8	12,9
36	Günther	157	21	58	8,8	7,2	6,1	4,6	13,3
37	Sauer	157	42	61	9,5	7,6	5,9	4,7	13,5
38	Quast	157	32	43,2	9,0	7,1	6,0	4,7	13,1
39	Wagner	157,5	20	50,5	9,5	7,5	6,3	4,7	13,8
40	Roll	157,5	21	50	8,7	6,9	5,8	4,6	12,7
41	Schroeder	157,5	21	69,6	10,3	8,3	6,5	5,2	14,8
42	Arndhurz	158	29	55	9,2	7,6	6,3	4,9	13,9
43	Kletzke	158	26	55	9,0	7,6	6,1	4,7	13,7
44	Krüger	158	21	50,2	8,9	7,3	5,7	4,5	13,0
45	Wenzke	158	21	54	8,8	7,2	6,9	4,6	13,2

Nr.	Name	Grösse cm	Alter	Gewicht kg	Faust cm	Handbreite cm	Phalanx I digiti III cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Phalanx I digiti III und Handbreite cm
46	Krosch	158,5	62	77,5	9;5	7,8	6,4	5,0	14,2
47	Marquardt	159	20	53	9,4	7,4	6.2	4.8	13,6
48	Peters	159	22	66,5	9,5	8,0	6,5	4,7	14,5
49	Raugut	159	21	66	10,4	8,2	6,7	5,3	14,9
50	Liebinsky	160	23	—	10	7,9	6,5	5,0	14,4
51	Mukau	160	20	53	9,3	7,4	6,1	4,8	13,5
52	Gemky	160,5	24	65	9,3	7,6	6,2	4,9	13,8
53	Dickwans	160,5	24	64	9,7	8,0	6,1	5,6	14,1
54	Nang	160,5	25	73,3	9,2	7,4	6,3	5,1	13,7
55	Meyer	161	29	48,5	9,2	7,5	6,2	4,7	13,7
56	Rühling	161	21	54	9.8	8,2	6,5	5,6	14,7
57	Seiler	161	25	58	9,3	7,6	6,0	4,1	13,6
58	Päplar	162	22	52	9,2	7,6	6,3	4,8	13.9
59	Barz	162	20	55,5	9,2	7,4	5,8	4,5	13,2
60	Koslowsky	162	22	62,1	9,6	7,6	6,3	5,0	13,9
61	Turp	163,5	28	66	9,0	7,2	6,0	4,5	13.2
62	Loebel	163,5	36	68	9,3	7,7	6,2	4,8	13,9
63	Heronsky	164	20	49	8,9	7,4	6,1	4,5	13,5
64	During	165	24	62	9,5	7,8	6,2	5,0	14,0
65	Holzhauer	165,5	21	65,5	9,4	7,7	6.2	4,8	13.9
66	Müller	165,5	20	60	8,8	7,4	6,4	5,1	13,8
67	Bogasch	166	30	48,5	8,5	7,1	6,1	4,7	13,2
68	Dahm	166	26	54	9,5	7,9	6,5	5,4	14,4
69	Blank	166	20	57,3	9,4	7,1	6,5	5,1	13,6
70	Bollde	167	20	56	9,9	7,8	6,9	5,5	14,7
71	Hans	167.5	23	59,5	9,5	7,5	6,3	5,1	13,8
72	Peters	168	24	73,8	9,1	7,8	6,7	4,9	14.5
73	Oehlke	169	24	62	9,9	8,1	6.9	5,3	15,0
74	Burm	169,5	20	64	10,0	8,1	6,6	5,2	14,7
75	Sosti	170,5	51	88	9,5	8,4	6,8	5,3	15,2
76	Schwarz	184	21	61	10,0	8,3	6,8	5,1	15,1

Jugendliche (unter 20 Jahren).

Nr.	Geschlecht	Name	Grösse cm	Alter	Gewicht kg	Faust cm	Handbreite cm	Phalanx I digiti III cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Handbreite und Phalanx I digiti III cm
1	w.	Rabe	90	3	—	5,2	4,4	3,5	3,1	7,9
2	w.	Kay	95,5	4	—	5,8	4,8	4,0	3,5	8,8
3	w.	Rutke	100	4	15	6,3	5,3	4,2	3,3	9,5
4	m.	Rutke	100	7	17.5	6,5	5,8	4,6	3,5	10,4
5	m.	Lange	108	7	—	6.8	5,9	4,5	3,6	10,4
6	w.	Bergoropsky	109	8	—	7,5	6,2	4.8	3,7	11,0
7	w.	Drägar	123	7½	25	6,9	5,6	4,7	3,7	11,3
8	w.	Haak	124,5	12	29	7,7	6,3	5,1	4,0	11,4
9	w.	Vollut	133	12	32,5	7,5	6,8	4,8	3,7	10,6
10	w.	Dölzner	138,5	16	42	8,5	7,0	5,5	4,3	12,5
11	w.	Bakaffs	144	13	38	8,2	6,7	5,5	4,4	12,2
12	w.	Seider	145	15	45	8,6	6,8	5,8	4,6	12,6
13	w.	Schofsmacher	146	18	—	8,8	7,4	6,0	4,2	13,4
14	w.	Thae	150,5	17	63,5	9,5	7,7	6,0	4,6	13,7
15	w.	Gosche	151,5	18	48	8,5	7,1	5,9	4,7	13,0

Nr.	Geschlecht	Name	Grösse cm	Alter	Gewicht cm	Faust cm	Hand-breite cm	Phalanx I digiti III cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Handbreite und Phalanx I digiti III cm
16	w.	Müller	152	18	52	8,9	7,6	6,0	4,9	13,6
17	w.	Wegener	153	16	43,6	9,1	7,8	6,4	4,6	14,2
18	w.	Makeldey	153,5	18	44	9,1	7,3	5,8	4,5	13,1
19	w.	Vasatz	154	16	53	9,4	7,8	6,5	5,1	14,3
20	w.	Teeya	154,5	17	51	9,0	7,2	6,2	4,6	13,4
21	w.	Sommerfeld	154,5	16	50	9,0	7,5	6,2	4,8	13,7
22	w.	Rubener	155	16	47	7,5	6,7	5,5	4,2	12,2
23	w.	Golz	155	18	52,5	8,8	7,2	5,7	4,6	12,9
24	w.	Friedrich	155,5	18	52	9,6	7,9	6,0	4,8	13,9
25	w.	Gentzsch	155,5	19	63,3	9,5	7,7	6,1	4,7	13,8
26	w.	Müller	156,5	16	51,3	8,9	7,6	5,9	4,6	13,5
27	w.	Knispel	157	16	47	9,7	7,2	6,0	4,6	13,2
28	w.	Müller	157	16	60	9,4	8,0	6,0	4,7	13,1
29	w.	Gloga	157	15	50,1	8,4	6,9	6,0	4,6	12,9
30	m.	Dreschler	157,5	16	—	9,9	7,8	6,4	5,2	14,2
31	w.	Goldberg	158	18	55,5	9,8	7,5	6,0	5,1	13,5
32	w.	Gottschalk	159	17	52	9,3	7,8	6,0	4,7	13,8
33	w.	Feierabend	160	19	47	9,2	7,6	6,1	4,9	13,7
34	w.	Schulz	160	17	—	8,7	7,6	6,1	4,7	13,7
35	w.	Glück	161	18	60	9,4	7.3	6,0	4,7	13,3
36	m.	Rogge	161	17	55,5	10,3	8,8	6,6	5,2	15,4
37	w.	Itzig	162,5	18	75	10,0	8,3	5,9	5,6	14,2
38	w.	Grothe	163,5	16	63	9,0	7,4	6,0	4,9	13,4
39	w.	Hellmold	165	19	57,5	10,1	8,1	6,4	4,9	14,5
40	w.	Witthun	165	18	—	10,0	8,0	6,5	5,1	14,5
41	w.	Bendler	166,5	16	60,4	10,0	8,2	6,8	4,9	15,0
42	w.	Wallkant	168	18	61,5	9,7	7,9	6,4	4,0	14.3
43	w.	Heuscheld	169	18	55,5	8,8	7,5	6,3	4,8	13,8
44	m.	Kohl	169	18	67,3	10,5	8,4	6,4	5,0	14,8
45	m.	Langhan	169,5	19	62	10,1	8,6	6.4	5,2	15,0
46	m.	Paul	171	17	58,5	10,6	8,0	6,8	5,2	15,4
47	m.	Eitel	171	18	75,5	11,1	8,9	6,7	5,5	15,6
48	w.	Studermann	173	17	58	10,0	8,0	6,5	5,1	14,5
49	m.	Ihler	173	19	65	10,1	8,2	7,0	5,2	15,2
50	w.	Dosbel	173	19	56	9,9	7,7	6,6	5,4	14,3

Tabellen, welche der vorigen Arbeit von Levy-Dorn (Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 44) zugrunde lagen. Die Phalanx I digiti III ist dort nicht angegeben. Für die Summe Handbreite und Phalanx I digiti III ist die Summe aus Handbreite und Phalanx I digiti V registriert.

A. Frauen.

Nr.	Name	Grösse cm	Alter	Gewicht cm	Faust cm	Hand-breite cm	Phalanx I digiti V cm	Summe von Phalanx I und Handbreite cm
1	Jacoby	150	56	57	8.6	7,2	4.4	11,6
2	Preuss	155	59	—	8,9	7,1	4,2	11,3
3	Schmidt	163	21	69	9,6	8,2	4,5	12,7
4	Graupel	166	33	82	8,3	7,4	3,9	11,3

B. Männer.

Nr.	Name	Grösse cm	Alter	Gewicht kg	Faust cm	Handbreite cm	Phalanx I digiti III cm	Summa von Phalanx I und Handbreite cm
1	Weiss	155	56	69	10,5	8,9	4,4	13,3
2	Janz	158	48	74	9,3	8,3	4,8	13,1
3	Förstel	159	36	74	10,5	8,8	4,0	12,8
4	Karschke	159	33	61,5	9,7	8,2	3,8	12,0
5	Balke	160	31	75	10,0	8,8	4,2	13,0
6	Kintscher	161	33	54	9,8	8,3	4,0	12,3
7	Hebbe	162	24	61	10,3	8,4	4,7	13,1
8	Stark	163	30	55	10,2	8,8	4,4	13,2
9	Labeth	163	32	110	10,7	8,7	3,8	12,5
10	Richter	163	28	65	10,0	8,5	4,0	12,5
11	Bruns	163	38	53	10,2	8,8	4,4	13,2
12	Rumpel	164	47	75	9,0	8,1	4,4	12,5
13	Noack	165	26	58	10,3	9,0	4,8	13,8
14	Hanuschke	165	38	55	8,9	8,3	4,5	12,8
15	Schulz	165	31	66,5	9,7	8,4	3,8	12,2
16	Kessler	166	46	69	10,2	8,2	4,0	12,2
17	Mauricz	166,5	26	74,5	10,6	9,4	4,5	13,9
18	Rehn	167	49	80	10,6	8,5	4,4	12,9
19	Natusch	167	34	75,5	10,5	9,1	4,2	13,3
20	Rawakowsky	167,5	30	85	10,3	8,5	4,0	12,5
21	Teuber	168	19	61,5	9,5	8,1	4,8	13,0
22	Dann	168	28	65	10,2	8,8	4,9	12,9
23	Sudrow	170	42	64	10,3	8,1	3,6	13,5
24	Wegener	170	57	63	10,2	8,6	4,6	12,5
25	Zähle	172,5	24	81	11,2	8,8	4,2	14,6
26	Schönegge	173	19	58,5	10,8	10,0	4,9	13,0
27	Matschkowsky	175,5	46	104	10,9	8,8	4,9	14.7
28	Peter	176,5	26	64,5	10,2	8,7	4,9	13,6
29	Göppert	177	22	50	10,3	8,2	4,7	12,9
30	Böwe	178	26	80	10,2	8,4	4,4	12,8
31	Klinger	182	22	72	9,3	8,7	4,4	13,3
32	Krause	187	28	—	10,0	8,1	4,8	12,9

Referate.

F. Benedict and **E. P. Joslin**, Metabolism in Diabetes Mellitus. Washington 1910.

In dem 234 Seiten starken Band berichten die beiden Autoren über ausserordentlich sorgfältige Stoffwechseluntersuchungen an 13 Diabetikern. Ausser der dauernden Kontrolle der Ernährung und der Ausscheidung von Zucker, Azetonkörpern und Stickstoff sind zahlreiche Respirations- und Kalorimeterversuche (über 80 Versuche mit nahezu 300 Versuchsperioden) vorgenommen worden, so subtil und gründlich, wie sie eben nur in den glänzend eingerichteten amerikanischen Laboratorien möglich sind.

Ein Teil der Respirationsversuche wurde mittels eines modifizierten Zuntz-Geppertschen Apparates ausgeführt, die Mehrzahl aber in Dauerversuchen mittels der von Benedict und seinen Mitarbeitern konstruierten Respirationskammern; diese ermöglichen die Bestimmung von Sauerstoffkonsum, Kohlensäure- und Wasserabgabe und sind gleichzeitig durch sehr sinnreiche Konstruktion als fein arbeitende Kalorimeter eingerichtet: Die Wand ist sorgfältig gegen Wärmeabgabe geschützt, die gebildete Wärme wird durch einen regulierbaren Strom durchrieselnden Wassers entfernt und durch die Menge und Temperaturzunahme dieses Wassers bestimmt. — In allen Versuchen waren noch zum Teil recht subtile Vorrichtungen angebracht, um Puls, Atmungsweise, etwaige Körperbewegungen der Versuchspersonen zu kontrollieren und zu registrieren.

Als Hauptergebnis der Arbeit fanden die Verff. (im Gegensatz zu vielen Literaturangaben von normaler oder verminderter Oxydationsgrösse), dass der Diabetiker bei nüchternem Zustand und Körperruhe einen regeren Stoffwechsel hat als der Gesunde. Letzterer verbraucht pro Kilo und Minute i. M. 3,62, der Diabetiker i. M. 4,15 ccm Sauerstoff, entsprechend 1,01 bzw. 1,15 Kal. Diese Steigerung der Verbrennungen war um so ausgesprochener, je schwerer der Fall; im Durchschnitt der untersuchten 10 Fälle von schwerem Diabetes fand sich eine Vermehrung um ca. 20 pCt.

Allerdings hatten alle Fälle der schweren Form 10—20 Kilo an Körpergewicht verloren, und die Verff. geben selber zu, dass Magere im allgemeinen einen höheren prozentischen Sauerstoffverbrauch haben, als gleich grosse Gesunde, wenn auch die Details dieser Verhältnisse noch nicht genügend bekannt seien. Sie lehnen es aber ab, die Stoffwechselsteigerung (1 ccm pro Kilo) lediglich durch die Abmagerung zu erklären, und stützen sich dabei hauptsächlich auf die Beobachtungen an einem Patienten, bei welchem das Körpergewicht innerhalb eines halben Jahres zwischen 65 und 56 kg schwankte, während der Gaswechsel (pro Kilogr.) in 16 Versuchen fast konstant blieb.

Fleischzufuhr steigerte den Gaswechsel der schweren Fälle im selben Mass wie bei Gesunden; Kohlehydratnahrung blieb aber, wie auch bei den Versuchen früherer Autoren, ohne Einfluss auf die Verbrennungsgrösse und den respiratorischen Quotienten (der sonst bei Zuckerverbrennung ansteigt).



Bemerkenswerterweise stieg aber der resp. Quotient bei Körperarbeit. Das spricht dafür, dass unter diesen Umständen der Körper doch noch, wenn auch in geringem Masse, Kohlehydrate zu verbrennen vermag.

In den durchweg gründlichen und kritischen Ausführungen der Verff. werden noch eine Menge interessanter Detailfragen über den Diabetes und über Beeinflussung des Gas- und Kraftwechsel durch verschiedenerlei äussere Momente erörtert.

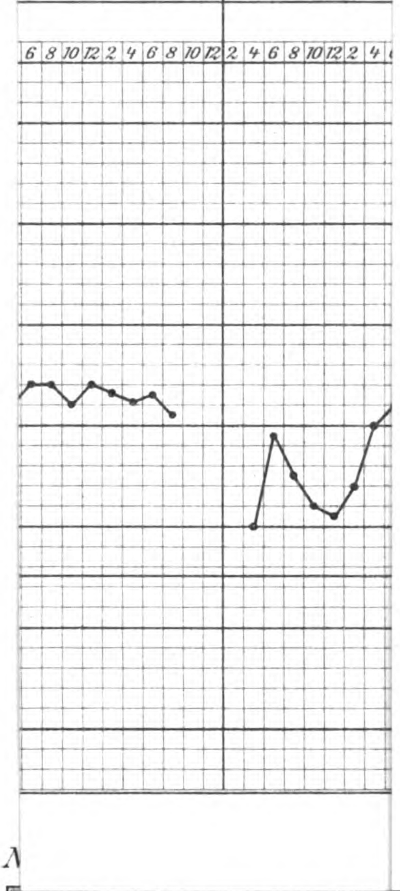
Der Hauptwert des Buches liegt aber weniger in diesen Spezialergebnissen, als vielmehr in der überaus gründlichen Untersuchungsweise, welche für bestimmte, gut charakterisierte Diabetesfälle eine Summe von exaktem Beobachtungsmaterial zusammengebracht hat, wie es vollkommener kaum gewonnen werden kann. Sie wird für künftige Diabetesforschungen eine gesicherte Grundlage bilden.

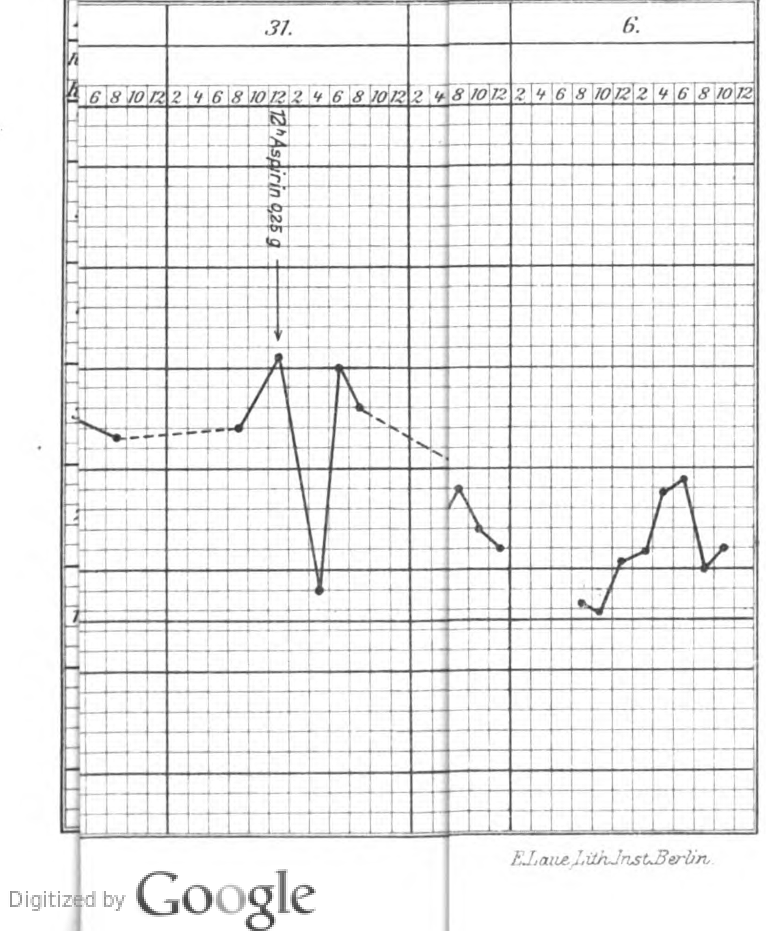
D. Gerhardt (Basel).


Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



VII







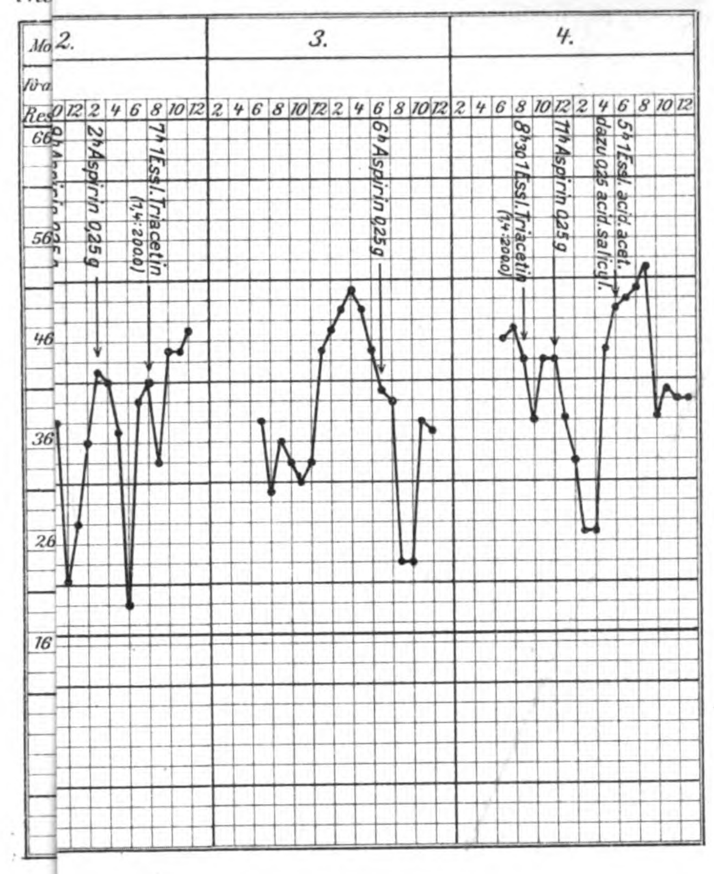
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

lin

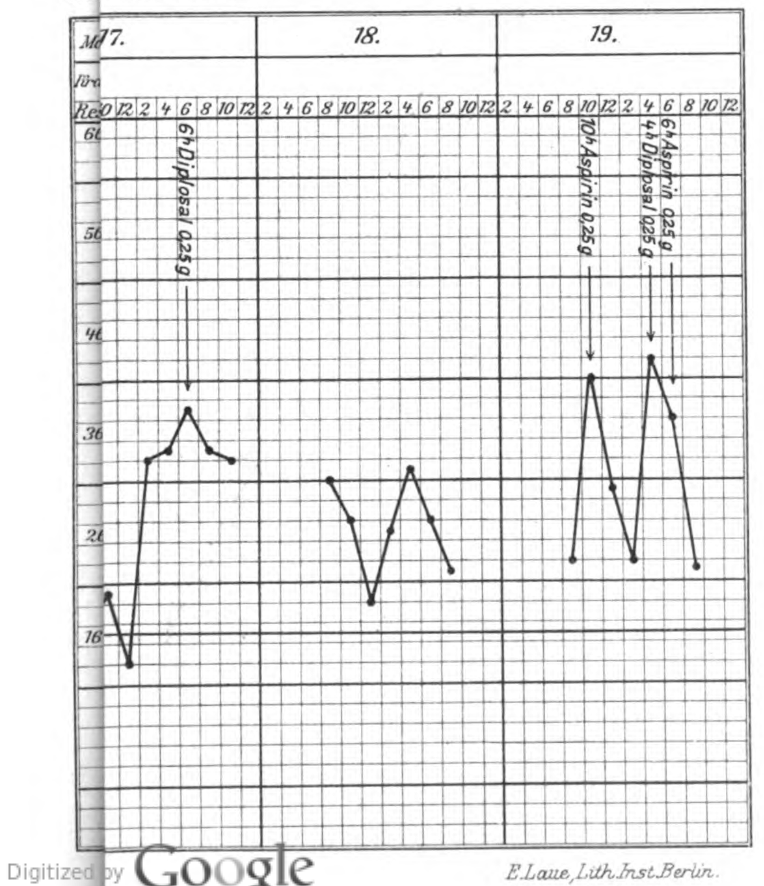
Zei Taf. II.

Na





Na Curve VI.





lin

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



Fig. 1

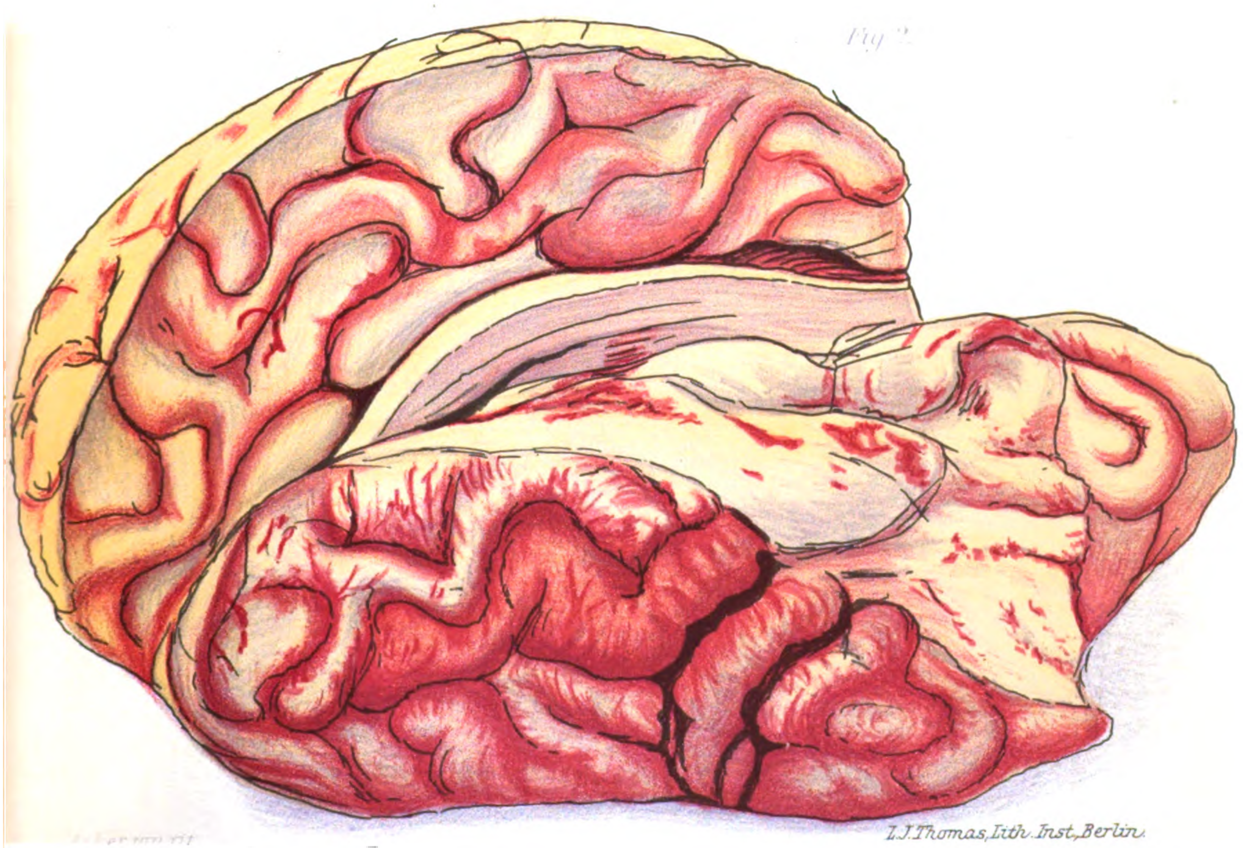


Fig. 2

L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin.

Lauche Zerebrale Venen Thrombose

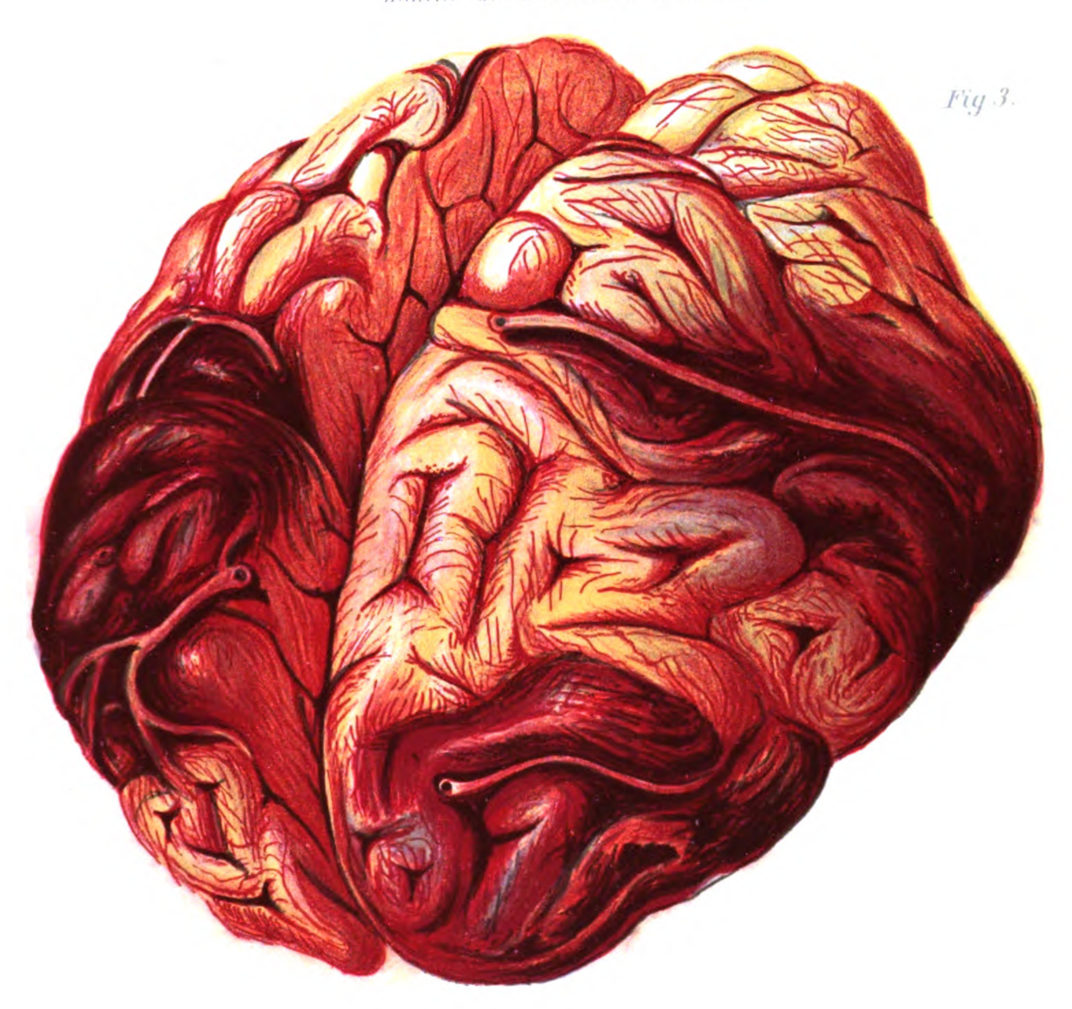


Fig. 3.

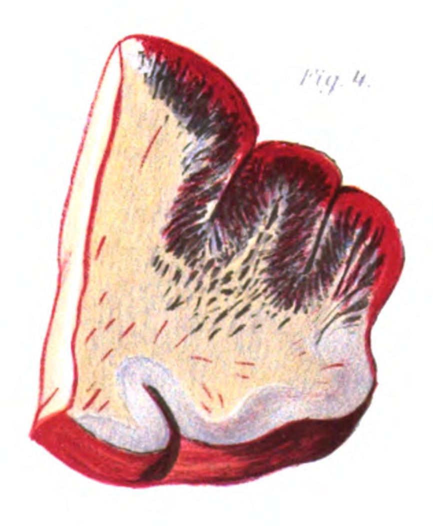
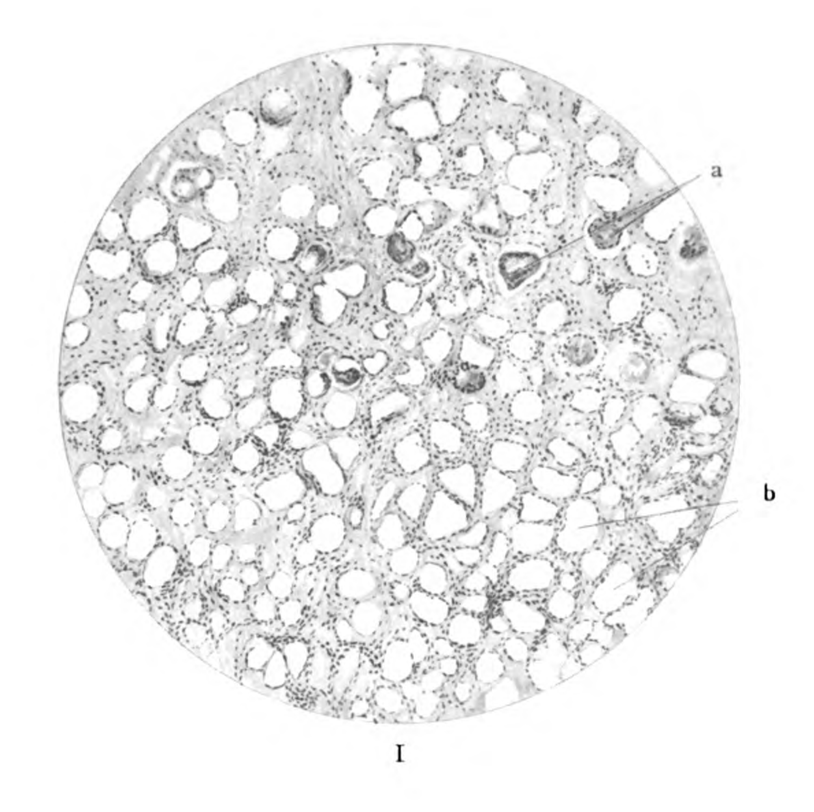
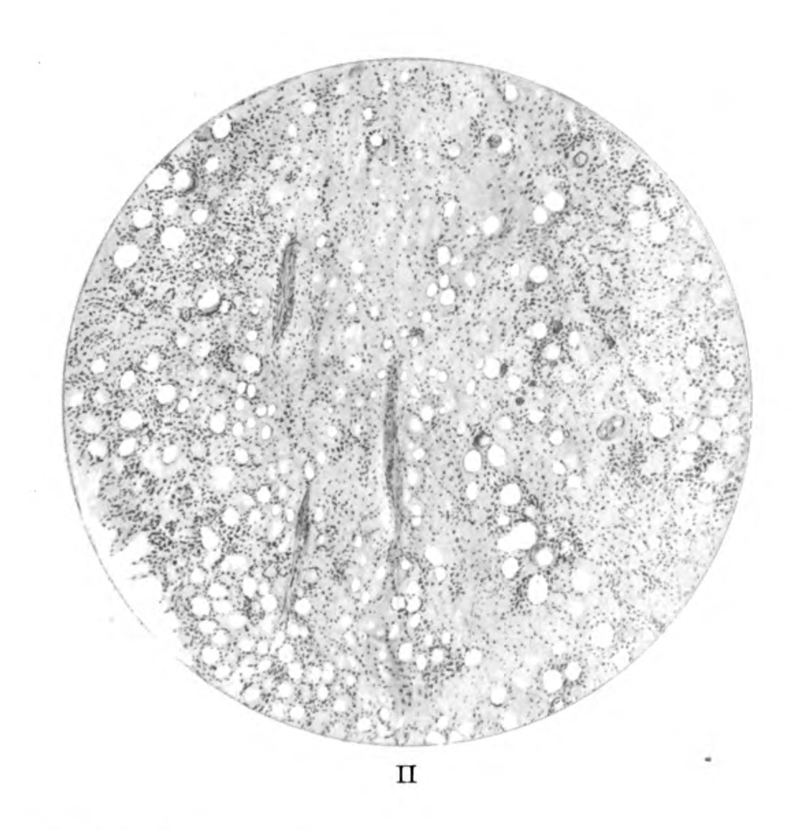


Fig. 4.

L. J. Thomas Lith. Inst. Berlin.



I



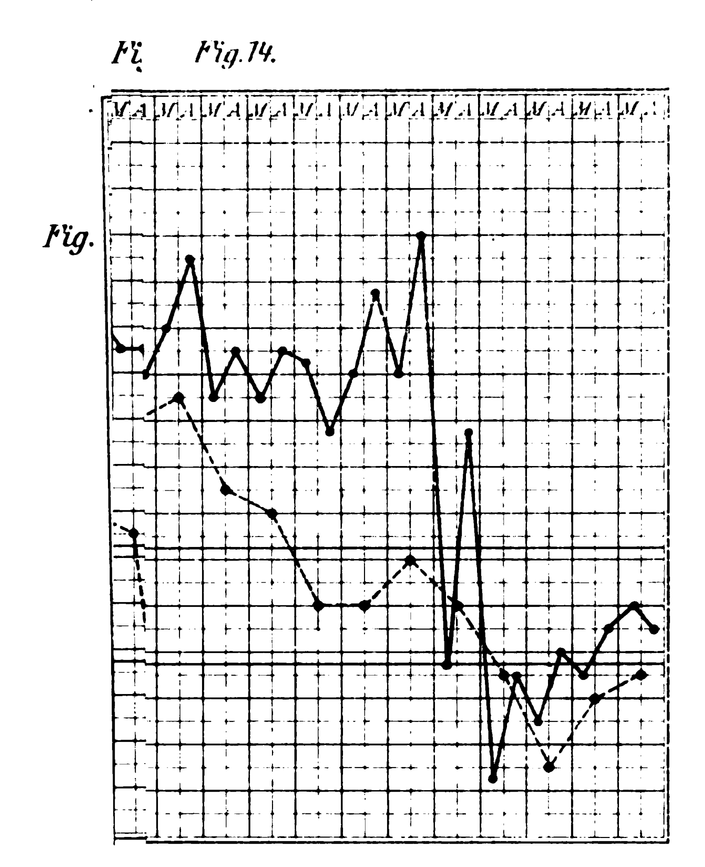
II

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

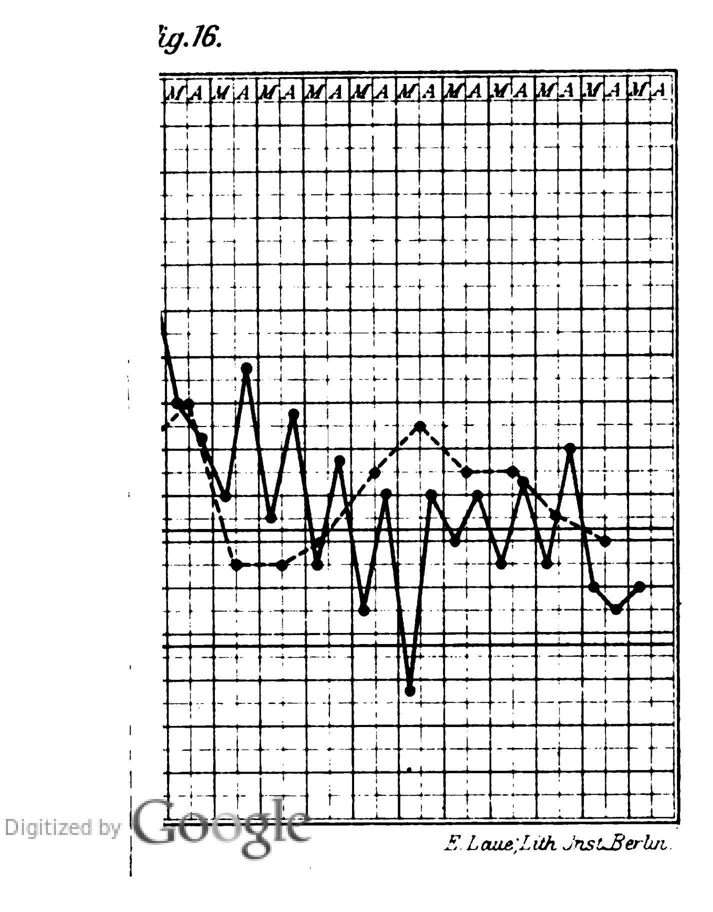


Fi. Fig. 14.

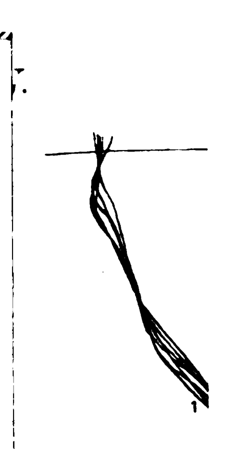
Fig.



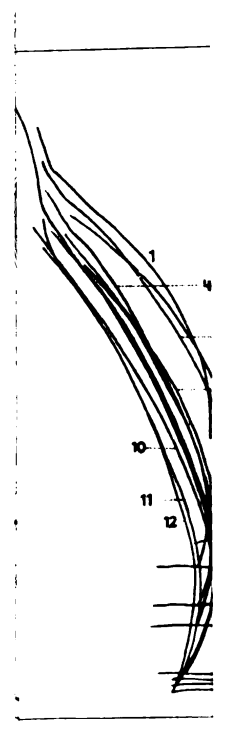
ig. 16.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

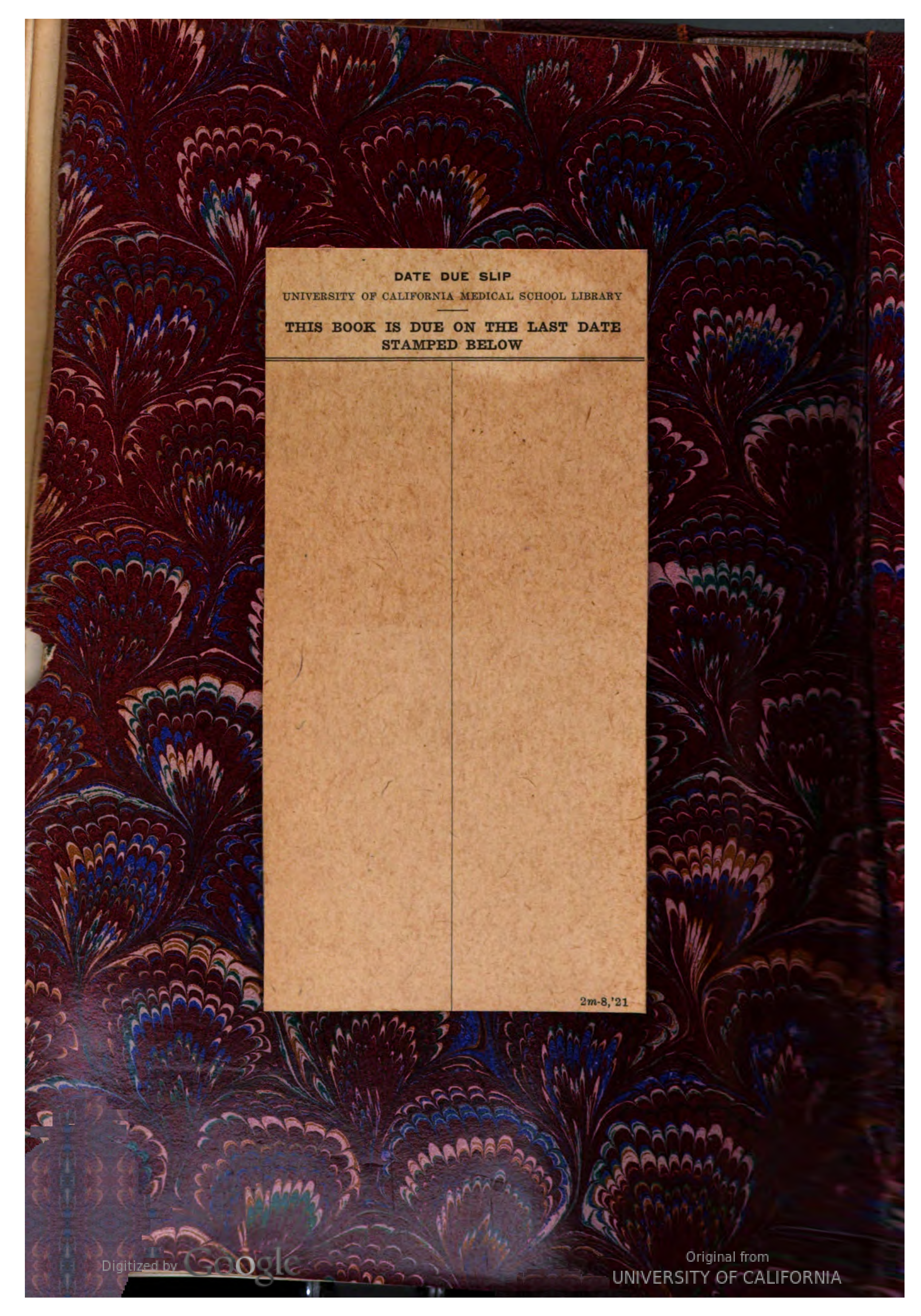


ender vertiefter .



ıch forzierter Ex
.hmen in 3 Minu




DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY
THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW
2m-8,'21



v.72 Zeitschrift für klinische
1911 Medicin. 9110
9110
University of Hospitals

